Untersuchungen
über
die physiologischen Wirkungen
des
Apomorphin.

Inaugural-Dissertation,

mit Genehmigung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl. Universität zu DORPAT

zur Erlangung des

DOCTORGRADES

verfasst und zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Vincent Siebert.

Ordentliche Opponenten:

Dr. **Senff.** — Prof. Dr. **Schmidt.** — Prof. Dr. **Schmiedeberg.**

DORPAT, 1871.

Druck von Heinrich Laakmann.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 21. Mai 1871. Decan Böttcher.

(L. S.) Nr. 114.

Durch Rosenthal's Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften (Jahrg. 1870 Nr. 31) erfuhr ich von einem Zersetzungsproducte des Morphins, welches die Entdecker desselben, Matthiesen und Wright, Apomorphin nennen und als starkes Emeticum bezeichnen. Gleichzeitig war Herr Prof. O. Schmiedeberg nicht abgeneigt in seinem Laboratorium Untersuchungen über diesen neuen Körper ausführen zu lassen. Herr Prof. Schmiedeberg stellte mir eine Quantität dieses Stoffes, die er von einem englischen Collegen erhalten, so wie sein Laboratorium zur Disposition und hat mich auf das liebenswürdigste bei mei- Arbeiten unterstützt — ich bitte denselben daher meinen tief empfundenen Dank dafür genehmigen zu wollen.

I.

Historisches über das Apomorphin.

Im Jahre 1805 fand bekanntlich Sertürner an dem schon 1803 von Derosne isolirten Morphin alkalische Reaction und nahm an, dass es sich im Opium mit der ebenfalls von ihm entdeckten Mekonsäure in salzartiger Verbindung vorfände. Seine weiteren Arbeiten führten ihn dazu im Jahre 1817 das Morphium für ein wahres, sich zunächst dem Ammoniak anschliessendes, mit Säuren zu Salzen verbindendes Alkali zu erklären, das die Wirkungen des Opiums in potenzirtem Masse besitzt. Von welcher eminenten Bedeutung dieses Auffinden des ersten Alkaloides für ein hervorragendes Gebiet der Pharmakodynamik sein musste, leuchtet von selbst ein. Die wirksamen Pflanzen und Pflanzenproducte, welche bis dahin noch in ziemlich mittelalterlicher Weise als heilsame Säfte, Tincturen, Extracte, Decocte in bunter und oft wunderlicher Mischung benutzt wurden, konnten erst jetzt und namentlich an der Hand des physiologischen Experimentes einer wahrhaft wissenschaftlichen Behandlung zugänglich gemacht werden. Es ist dies ein Lichtblick auf einem Gebiete der Chemie und Medicin, der für lange methodisch Richtung gebend, nicht zurücksteht hinter der dominirenden Bedeutung, die das Verfahren eines Vesal, eines Bichat und die Entdeckung Schwann's auf anderen Gebieten hatten. Nach Beseitigung der Zweifel an der damals so auffallenden Entdeckung sind seitdem die Alkaloide ununter-

brochen der Gegenstand ausserordentlich zahlreicher Untersuchungen gewesen. Zunächst sind dieselben natürlich lediglich auf die Erforschung anderer wirksamer Pflanzenstoffe und die Entdeckung ähnlicher isolirbarer, wohlcharacterisirter chemischer Individuen in denselben gerichtet. Daneben werden über die physiologischen Wirkungen dieser Stoffe mehr empirische Erfahrungen gesammelt als wirklich methodische Untersuchungen angestellt. Und diesen einzigen Gesichtspunkt behalten die betreffenden chemischen Forschungen verhältnissmässig lange im Auge. Noch im Jahre 1851 sagt hierüber Th. Anderson[1]): „Es sind in den letzten Jahren grosse Fortschritte in dem Studium der organischen Basen gemacht worden; dieselben beschränken sich indess gänzlich auf die auf künstlichem Wege hervorgebrachten flüchtigen Basen und unsere Kenntniss der natürlich vorkommenden steht noch ziemlich auf demselben Punkt, wo sie seit mehreren Jahren stand.“ Den Grund hiervon findet Anderson einerseits darin, dass die künstlichen Basen das Interesse der Chemiker von den natürlich vorkommenden organischen Basen abgewendet haben und andrerseits sowol in der bisherigen mangelhaften Analyse der betreffenden Verbindungen sowie in der Unkenntniss der Constitution von stickstoffhaltigen Verbindungen im Allgemeinen. Damit ist der Gang der Untersuchung der Alkaloide bis fast auf unsere Zeit kurz gezeichnet.

Gegenwärtig sind der weiteren Arbeit folgende Gesichtspunkte eröffnet:

In chemischer Beziehung neben der selbstverständlich fortlaufenden Aufdeckung neuer Alkaloide die genaue Elementaranalyse noch mancher und vor Allem die Erforschung der Constitution sämmtlicher Alkaloide. Nachdem man durch die Arbeiten namentlich von Hofmann und Wurtz die zo zahl-

---

1) Edinb. Royal Societ. Transact. XX, 157 und Liebig's Annal. d. Chem. u. Pharm. LXXVII, 341.

reichen künstlichen organischen Basen als Substitutionsproducte des Ammoniak erkannt und die Alkaloide denselben gleichgestellt hat, ist die Richtung der weiteren Untersuchung bestimmt vorgezeichnet. Zwar ist man bei der Erforschung der constituirenden Radicale kaum über die Athomgruppen des Wassers und Methyls hinausgekommen und weiss nicht einmal sicher, ob aller Stickstoff ausserhalb der Radicale steht oder ein Theil desselben diesen angehört — aber immerhin ist eine Methode der Untersuchung eingeschlagen worden, die in den gegenwärtigen Kenntnissen ihre volle Berechtigung findet. Bei dieser Bestrebung den substituirenden Radicalen auf die Spur zu kommen, hat man es natürlich mit zahlreichen Zersetzungsproducten der Alkaloide zu thun, die im Allgemeinen nur in Rücksicht auf jenes Ziel, die Constitution der Alkaloide zu entdecken, ein Interesse haben. Es steht jedoch der Annahme nichts entgegen, dass hierbei auch chemisch wohl characterisirte Stoffe von constanter Zusammensetzung und zugleich durch pharmakodynamische Potenzen ausgezeichnet, gefunden werden. Einem solchen Umstande hauptsächlich verdankt denn auch der Stoff, von welchem auf den nachstehenden Blättern gehandelt werden soll, das Apomorphin, seine Entstehung und Entdeckung.

In Bezug auf die physiologischen Wirkungen der Alkaloide und die hierauf basirte wissenschaftliche therapeutische Anwendung derselben giebt es der Fragen und der Arbeit noch die Fülle. Bei weitem über die wenigsten Alkaloide besitzen wir Arbeiten, die wie die meisterhaften von Bezold und seinen Schülern über das Atropin und Veratrin, so vollkommen mit den neuesten Eroberungen der Physiologie Hand in Hand gehen. Nicht minder wünschenswerth erscheint die erneute Revision vieler scheinbar feststehender Thatsachen auf diesem Gebiete. Wir erinnern nur an die bisherige, allgemein geltende Annahme, dass das Chinin unter allen Umständen die Temperatur herabsetzt und die Erfahrung in neuester Zeit, dass

dieses nur bei fieberhaften Temperaturen stattzufinden scheint. Nicht unerwähnt kann hier gelassen werden, dass in neuester Zeit die uralte Idee von Gift und Gegengift, die interessante Lehre vom Antagonismus verschiedener differenter Stoffe ihre wahre wissenschaftliche Begründung und Begrenzung gefunden, wie dieses zuletzt in so prägnanter Weise beim Muscarin und Atropin dargethan worden.

Auch in toxicologischer Beziehung bleibt trotz der zahlreichen und ausgezeichneten Arbeiten, zuletzt derjenigen von A. und Th. Husemann und Dragendorff noch Manches zu thun übrig.

Den Versuchen, die chemische Constitution der Alkaloide zu ermitteln, verdankt also, wie erwähnt, das Apomorphin hauptsächlich seine Entstehung und Entdeckung. Ich habe hierbei die betreffenden Arbeiten A. Matthiesen's über die Opiumbasen im Auge und sage „hauptsächlich", weil nicht übersehen werden kann, dass vor Matthiesen schon durch A. E. Arppe unter Wöhler dieser Körper aufgefunden wurde und es mir sehr wahrscheinlich scheint, dass Matthiesen durch diesen Fund von Arppe zu der Art seiner Behandlung der Alkaloide angeregt worden. Wenn ich es mir nun weiter erlaube, die Arbeiten über das Apomorphin nicht nur aufzuzählen, sondern theils im Excerpte, theils wörtlich wiederzugeben, so hoffe ich diese meine Wiedergabe des bereits Veröffentlichten dadurch gerechtfertigt zu sehen, dass eine solche Zusammenstellung bisher nicht gegeben worden und hauptsächlich dadurch, dass das Apomorphin wegen einer bestimmten physiologischen Wirkung das Interesse des practischen Arztes in Anspruch nehmen darf; die betreffenden Arbeiten über dasselbe aber sich bis jetzt nur in Zeitschriften speciell chemischen Inhaltes vorfinden und diese wenig in den Händen der Interessenten zu sein pflegen.

Die erste Andeutung über das Apomorphin datirt aus dem Jahre 1845 und findet sich in nachstehender Arbeit: „Ueber eine merkwürdige Veränderung des Morphins durch Schwefel-

säure", von A. L. Arppe. (Liebig's Annalen der Chem. und Pharm. LV, 96).

Arppe sagt: „Das Morphin bietet eine sehr auffallende Erscheinung dar, welche bis jetzt unbeachtet geblieben ist. Löst man nämlich diese Salzbasis in einem Ueberschusse von Schwefelsäure auf und dampft die saure Flüssigkeit bis zur anfangenden Zersetzung ab, so wird aus der bräunlichen Masse durch zugemischtes Wasser ein weisser Körper abgeschieden, der kein schwefelsaures Morphin ist, überhaupt kein Morphin enthält, welches hierbei ganz verschwindet". Von den Eigenschaften dieses Körpers, so weit sie hier interessiren, wird gesagt: „seine Farbe ist weiss und nach dem Trocknen immer reiner als im feuhten Zustande, oft doch mit einem Stich in's Bräunliche, welcher durch die gewöhnlichen Reinigungsmittel nicht zu entfernen ist; unter dem Mikroskop stellte er sich als eine aus glänzenden Kügelchen bestehende, nicht krystallinische Masse dar. Der Luft ausgesetzt, wird er auf der Oberfläche nach und nach grünlich; in Wasser mag er zwar in geringer Menge auflöslich sein, die Auflösung wird aber beim Kochen zersetzt und nimmt eine intensiv smaragdgrüne Farbe an; in sauren Flüssigkeiten, namentlich wenn Schwefelsäure oder Salzsäure vorhanden ist, wird er mit der grössten Leichtigkeit ohne Veränderung aufgelöst. Die alkalischen Flüssigkeiten, besonders wenn sie kaustisch und concentrirt sind, wirken auf ähnliche Weise, wie die concentrirten Säuren: sie zerstören die Substanz und bringen ein braunes Zersetzungsproduct hervor. In den sauren Auflösungen werden von Kali und Ammoniak reichliche Niederschläge erzeugt, die in einem Ueberschusse des Füllungsmittels leicht löslich sind. Kohlensaures Ammoniak giebt auch einen Niederschlag, löst ihn aber nicht auf. Diese Niederschläge, die durch Alkalien hervorgebracht sind, zeichnen sich ganz besonders dadurch aus, dass sie, in Berührung mit der Luft gelassen, in kurzer Zeit eine mehr oder weniger dunkelgrüne Farbe annehmen, indem sie

in einen andern Körper umgewandelt werden. Die weisse Substanz enthält Schwefelsäure. Ihr Schwefelsäuregehalt ist grösser als der des Morphins. Morphin konnte auf keine Weise aus diesem Körper wieder abgeschieden werden. Alle Versuche aber salzartige Verbindungen darzustellen sind mir nicht gelungen; denn aus den verdünnten Auflösungen scheidet sich die Substanz beim Eindampfen unverändert ab und von den concentrirten Säuren wird sie mit Hinterlassung eines braunen Körpers zersetzt".

Man sieht dass Arppe bei der Frage, ob die Schwefelsäure in dem neuen Körper als Säure in salzartiger Verbindung vorhanden sei, Krystallisation des fraglichen Salzes erwartet — aber vergebens. Bei der Annahme aber, dass das Schwefelsäure-Radical etwa wie in den Amiden vorhanden und der neue Körper wie diese mit einer Säure eine Verbindung eingehen könnte, findet er, dass die concentrirten Säuren denselben zersetzen. Eigenthümlich ist es jedoch, dass Arppe ausser dem kohlensauren Ammoniak nicht die andern kohlensauren Alkalien zur Fällung benutzt und von diesen Niederschlägen aus die Frage über die etwaige salzartige Verbindung zu lösen sucht. Es wird weiter unten gezeigt werden, dass Arppe mit schwefelsaurem Apomorphin, wenn auch nicht völlig reinem zu thun hatte.

Im Jahre 1848 erscheint über diesen Gegenstand: Laurent et Gerhardt: Sur deux derivés de la morphine et de la narcotine. (Journal de Pharm. et de Chem. 3. série XIV, 303).

L. u. G. behandeln das Morphin genau so wie Arppe und erhalten einen Körper, dessen Eigenschaften sie übereinstimmend finden mit denen, die A. angegeben. Sie fügen noch hinzu, dass die Grünfärbung mit der Zeit selbst in verschlossenen Gläsern auftritt, besonders prononcirt bei einer Erhitzung des Körpers auf 130 — 150^{0} zum Vorschein kommt und nicht von einer Einwirkung der Luft abzuhängen scheine, für welche

Annahme sie den eigenthümlichen Beweis anführen: „car le produit correspondant préparé avec la narcotine s'obtient immediatement d'un vert foncé". Nach ihren Analysen geben sie die Formel:



$$C_{34}\,H_{36}\,N_2\,O_8\,S$$

und leiten dieselbe ab vom neutralen schwefelsauren Morphin minus 2 Aeq. Wasser



$$SO_4\,(H^2,\,2\,C_{17}\,H_{19}\,NO_3) - 2\,OH^2$$

Sie geben dem Körper den Namen Sulfomorphid und zählen denselben der Classe der Amide und Anilide zu, indem sie sagen: „La sulfomorphide et la sulfonarcotide appartiennent évidement à la même classe de corps que les amides et les anilides; elles sont aux sulfates de morphine et de narcotine ce que la sulfamide et la sulfanilide sont aux sulfates neutres d'ammoniaque et d'aniline".

Im Jahre 1851 wird derselbe Körper von Th. Anderson erwähnt: Ueber die Constitution des Codeïns und seine Zersetzungsproducte. (Edind. Roy. Soc. Trans. XX, 157; auch in Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. LXXVII, 341).

Im Cap. III (über die Einwirkung der Schwefelsäure auf das Codeïn) theilt And. mit, dass Codeïn, in einem Ueberschusse von mässig concentrirter Schwefelsäure gelöst und auf dem Sandbade digerirt, nach und nach eine dunkle Farbe annimmt und mit kohlensaurem Natron einen Niederschlag giebt, was die Codeïnsalze nicht thun. Den so erhaltenen Niederschlag nennt er modificirtes oder amorphes Codeïn und fügt hinzu: „es muss zugleich bemerkt werden, dass die Veränderung beim amorphen Codeïn nicht stehen bleibt, wie der Ueberschuss von Kohlenstoff und der Ausfall an Wasserstoff in einer zweiten Analyse zeigt. In der That wird durch fortgesetzte Behandlung mit Schwefelsäure ein tiefgrünes Pulver erhalten, das Schwefel enthält und in seinen Haupteigenschaften mit dem Sulfomorphid Arppe's und dem entsprechenden Sulfonarcotid von Laurent und Gerhardt übereinkommt.

Gewiss hätte Anderson, wäre das veränderte Verhältniss von C und H von ihm genau festgestellt worden, dem Vorgange den bestimmten Ausdruck gegeben.

Codeïn minus CH_2 = Morphin
(da beide einander homolog)

und bei weiterer Einwirkung von Schwefelsäure ebenso wie nach Arppe und Laurent.

Morphin
$2(C_{17} H_{19} NO_3) - 2 OH^2 + SO_4 H_2$ = Arppe's neuer Körper oder Laurent-Gerhardt's Sulfamorphid.

Gegenwärtig war bis ganz vor Kurzem einer der eifrigsten Bearbeiter der Alkaloide, speciell der Opiumbasen, A. Matthiesen, der anfangs in Gemeinschaft mit G. C. Foster und mit C. R. A. Wright Untersuchungen über das Narcotin und seine Zersetzungsproducte anstellte. Es werden dabei das Narcotin und seine Zersetzungsproducte der Einwirkung verschiedener Agentien, namentlich oxydirender und reducirender, so wie der Wasserstoffsäuren unterworfen. Die Ergebnisse dieser Operationen veranlassen nun A. Matthiesn in Verein mit C. R. A. Wright seine Untersuchungen auf die Opiumbasen überhaupt auszudehnen. Dieselben finden sich referirt unter dem Titel: „Untersuchungen über die chemische Constitution der Opiumbasen".

I. Ueber die Einwirkung der Chlorwasserstoffsäure auf Morphin. Proceedings of the Royal Society XVII, 455 (1869); und Liebig's Annal. d. Chem. u. Pharm. Suppl.-Band VII, 170.

II. Ueber die Einwirkung der Chlorwasserstoffsäure auf Codeïn. Proceed. XVII, 460 — Annal. d. Ch. Suppl. Bd. VII, 177.

III. Ueber die Einwirkung der Chlorwasserstoffsäure auf Codeïn. Proceed. XVIII, 83 — Annal. d. Ch. Suppl. Bd. VII, 364.

Es heisst im Kap. I: „Es ist nachgewiesen worden, dass

bei dem Erhitzen von Narcotin mit überschüssiger concentrirter Chlorwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure 1,2 oder 3 Molecule Methyl successive eliminirt werden und eine Reihe neuer Basen, welche mit dem Narcotin homolog sind, erhalten werden. Es schien Interesse zu bieten, zu untersuchen, ob ähnliche Reactionen für das Morphin stattfinden.

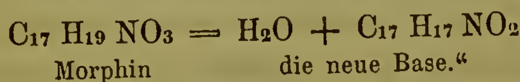
Wenn Morphin mit einem grossen Ueberschusse von Chlorwasserstoffsäure (ungefähr 10 Ccm. gewöhnlicher, etwa 35 Proc. HCl enthaltender Säure auf je 1 Grm. Morphin) in einer Glasröhre eingeschmolzen, 2 — 3 Stunden lang auf 140 bis 150^0 erhitzt wird, so wird dann nach dem Erkalten bei dem Oeffnen der Röhre keine Gasausströmung gefunden und es hat sich kein Methylchlorür gebildet. In der Röhre ist jetzt das chlorwasserstoffsaure Salz einer neuen, ihren Eigenschaften nach von dem Morphin beträchtlich abweichenden Base enthalten. Dieselbe lässt sich in reinem Zustande in der Art gewinnen, dass man den Inhalt der Röhre in Wasser löst, einen Ueberschuss von zweifachkohlensaurem Natrium (nicht aber das gewöhnliche kohlensaure Salz $Na_2 CO_3$ und auch nicht ätzendes Natron, da diese Körper die Zersetzung der gefällten Basen beschleunigen) zersetzt und den Niederschlag mit Aether oder Chloroform auszieht, in welchen beiden Flüssigkeiten die neue Base sich leicht löst, während Morphin in beiden fast unlöslich ist. Schüttelt man die Lösung in Aether oder Chloroform mit einer sehr kleinen Menge conc. Chlorwasserstoffsäure, so bedeckt sich die Wandung des Gefässes mit Krystallen des chlorwasserstoffsauren Salzes der neuen Basis. Von diesen lässt man die Flüssigkeit abtropfen, wäscht sie mit einer kleinen Menge kalten Wassers, in welchem sie nur wenig löslich sind, krystallisirt sie aus heissem Wasser um und trocknet sie auf Fliesspapier über Schwefelsäure. Es ergab sich keine Verschiedenheit in dem Resultat, wenn das Digeriren bei 150^0 sehs oder zwölf Stunden lang fortgesetzt wurde. Die neue Base kann man auch in der Art entstehen lassen, dass man Morphin und überschüssige

Chlorwasserstoffsäure unter Paraffin einige Tage lang auf dem Wasserbade digeriren lässt.“ Es werden darauf die Resultate der Elementar-Analysen und die daraus abgeleitete Formel mitgetheilt:



$$C_{17}\,H_{17}\,NO_2,\ HCl.$$

„Aus einer Lösung des chlorwasserstoffsauren Salzes in Wasser fällt zweifachkohlensaures Natron eine schneeweisse, unkrystallinische Masse, welche an der Luft rasch oberflächlich grün wird und sich deshalb nur schwierig in reinem Zustande trocken erhalten lässt. Die Analyse eines Präparates, das mit Wasser gewaschen und möglichst rasch bei 100° getrocknet war, ergiebt, dass die neue Base aus Morphin einfach durch Austreten der Elemente des Wassers entsteht:



$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}\,H_{19}\,NO_3} = H_2O + \underset{\text{die neue Base.“}}{C_{17}\,H_{17}\,NO_2}$$

„Wir schlagen vor, aus weiter unten anzugebenden Gründen, die neue Base als Apomorphin zu bezeichnen“.

„Wird das chlorwasserstoffsaure Apomorphin in feuchtem Zustande der Luft während einiger Zeit ausgesetzt oder das trockne Salz erhitzt, so färbt es sich grün, vermuthlich in Folge einer Oxydation, da die Farbenveränderung von einer Gewichtszunahme begleitet ist. Die Base selbst ist frisch gefällt weiss, färbt sich aber, der Luft ausgesetzt, rasch grün. Die grüne Masse ist theilweise löslich in Wasser, welchem sie eine schöne smaragdgrüne Färbung mittheilt, auch in Alcohol mit grüner, in Aether und in Benzol mit prächtiger, rosapurpurner und in Chloroform mit schön violetter Färbung der Flüssigkeit.

Folgende Tabelle giebt eine Vergleichung der mit 1proc. Lösungen der chlorwasserstoffsauren Salze des Morphins und Apomorphins erhaltenen Reactionen.

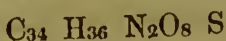
Reagens.	Aetzkali.	Ammoniak.	Kalkwasser.	Zweifach kohlensaures Natron.	Concentrirte Salpetersäure.	Neutral. Eisenchlorid.
Morphin.	Kein Niederschlag. Concentr. Lösungen geben einen weissen Niederschlag, welcher im Ueberschuss sich ohne Zersetzg. leicht löst.	Kein Niederschlag. Concentr. Lösungen geben einen weissen krystallin. Niederschlag, der sich im Ueberschuss nicht löst.	Kein Niederschlag. Morphin löst sich leicht in Kalkwasser.	Kein Niederschlag. Concentrirtere Lösungen geben einen weissen sich nicht verändernden Niederschlag, welcher im Ueberschuss etwas löslich ist.	Orangegelbe Färbung, die beim Erwärmen fast verschwindet.	Grünlich-blaue Färbung. Morphin für sich giebt eine rein blaue Färbung.
Apomorphin.	Weisser Niederschlag, löslich im Ueberschuss, rasch sich schwärzend.	Weisser Niederschlag, löslich im Ueberschuss, sehr rasch sich schwärzend.	Weisser Niederschlag, löslich im Ueberschuss, langsam dunkler werdend.	Weisser Niederschlag, wenig löslich im Ueberschuss, sich grün färbend.	Blutrothe Färbung, die beim Erwärmen blasser wird.	Die Flüssigkeit wird dunkel-amethystfarben.
Reagens.	Zweifach chromsaures Kali.	Zweifach chromsaures Kali u. Schwefelsäure.	Salpetersaures Silber.	Jodkalium.	Platinchlorid.	Quecksilberchlorid, phosphors. Natron, oxalsaures Ammon.
Morphin.	—	—	Sehr langsame Reduction.	Kein Niederschlag mit concentrirter Lösung.	Gelber krystallin. Niederschlag in concentr. Lösungen.	Das Morphinsalz giebt mit diesen Reagentien viel löslichere Niederschläge als das Apomorphinsalz.
Apomorphin.	Dichter orangegelber Niederschlag, der sich bald zersetzt.	Dunkelrothe Färbung.	Rasche Reduction, selbst in der Kälte.	Weisser unkrystallinischer Niederschlag, der sich rasch grün färbt.	Gelber Niederschlag, der sich beim Erwärmen zersetzt.	

Folgende Zusammenstellung zeigt die characteristischen Eigenschaften und Reactionen des Apomorphins im Vergleich zu denen des Morphins:

Reagens.	Wasser.	Alcohol.	Aether.	Chloroform.
Morphin.	Fast unlöslich.	In der Kälte wenig löslich, reichlicher beim Sieden.	Fast unlöslich.	Fast unlöslich.
Apomorphin.	Etwas löslich, namentlich bei Belastung mit Kohlensäure.	Löslich.	Löslich.	Löslich.

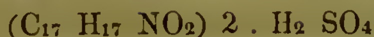
Die physiologischen Wirkungen des Apomorphins sind von denen des Morphins ganz verschieden. Eine sehr kleine Dosis bewirkt rasch Erbrechen und beträchtliche Abgespanntheit, was rasch vorübergeht, ohne dass übele Folgen hinterbleiben. Von dieser Wirkung konnten wir uns während des Arbeitens mit dieser Base wiederholt in unangenehmer Weise überzeugen. Dr. Gee ist jetzt mit dem Studium dieser Wirkungen beschäftigt und hat gefunden, dass 1/10 Grain des salzsauren Salzes subcutan eingespritzt oder 1/4 Grain durch den Mund eingenommen, innerhalb 4—10 Minuten Erbrechen bewirkt. Da es wahrscheinlich medicinische Anwendung findet, so haben wir es, um sonst mögliche Verwechslungen vermeiden zu lassen, lieber Apomorphin als Morphinin genannt."

„Apomorphin bildet sich auch, wenn man Morphin mit verdünnter Schwefelsäure (1 Vol. Säure auf 8—10 Vol. Wasser) in zugeschmolzenen Röhren drei Stunden lang auf 140—150° erhitzt. Es ist möglich, dass die von Arppe erhaltene und dann von Laurent und Gerhardt als Sulfomorphid benannte Substanz unreines schwefelsaures Apomorphin ist, da die von den letzteren Chemikern aus ihren Analysen abgeleitete Formel



$$C_{34}\ H_{36}\ N_2O_8\ S$$

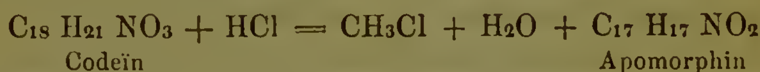
mit der des schwefelsauren Salzes der genannten Base



$$(C_{17}\ H_{17}\ NO_2)\ 2\ .\ H_2\ SO_4$$

identisch ist. Bei Wiederholung der Versuche von Arppe haben wir aus dem Producte Apomorphin erhalten."

Im Cap. II wird sodann mitgetheilt, dass Codeïn ebenfalls Apomorphin giebt, wenn es mit dem 12- bis 20fachen Gewicht concentrirter Chlorwasserstoffsäure in Glasröhren eingeschmolzen und 2 bis 3 Stunden lang auf etwa 140° erhitzt wird. Vielleicht ist der Vorgang folgender:



$$\underset{\text{Codeïn}}{C_{18}\ H_{21}\ NO_3} + HCl = CH_3Cl + H_2O + \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}\ H_{17}\ NO_2}$$

oder der, dass aus Codeïn durch Austritt von H_2O zunächst eine neue Base Apocodeïn gebildet wird und dann aus dieser durch Austritt von Chlormethyl das Apomorphin. Es heisst weiter: „Nach dem Erkalten der Röhren war eine Schicht farbloser Flüssigkeit über dem theerigen Inhalt bemerkbar. Sie nahm bei dem Oeffnen der Röhren sofort Gasform an und war vermuthlich Methylchlorür. Der Rückstand in den Röhren gab nach dem Auflösen in Wasser und Fällen mit $NaO\ CO_2$ bei dem Ausziehen mit Aether u. s. w. einen Körper, welcher alle Eigenschaften der Chlorverbindung des Apomorphins zeigte."

Im Cap. III wird endlich angegeben, dass der Vorgang der Apomorphinbildung vielleicht keiner von den oben angegebenen sei, sondern dass sich zunächst eine neue Base



$$C_{18}\ H_{20}\ Cl\ NO_2 = \text{„Chlorocodid"}$$

bilde und aus diesem durch Austritt von Chlormethyl das Apomorphin; denn es können diese beiden Bildungsstufen auch getrennt hervorgerufen werden. Zu diesem Zwecke wird Codeïn mit dem 10- bis 15 fachen Gewicht starker Chlorwasserstoffsäure 12—15 Stunden lang unter Paraffin auf dem Wasserbade erhitzt und die resultirende bräunliche Flüssigkeit auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft; die weitere Behandlung ist im Wesentlichen dieselbe wie bei der Darstellung des Apomorphins aus Morphin. Die Darstellung des Apomorphins aus dem

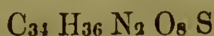
„Chlorocodid“ ist alsdann genau dieselbe wie die aus Morphin: Einschmelzen mit Chlorwasserstoffsäure etc. etc.

Uebersieht man nun den ganzen Gang der Entdeckung des Apomorphin, so ergiebt sich, dass Matthiesen's Verdienst darin besteht, den Gedanken gefasst zu haben, dass Laurent-Gerhardt's Sulphomorphid auch als schwefelsaures Salz einer neuen Base statt als Amid betrachtet werden könnte. Alles andere ist sodann zum grossen Theil bereits von seinen Vorgängern gegeben, zu einem andern Theil ergiebt es sich fast von selbst. Betrachtet man die Formel



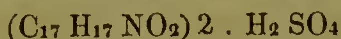
$$SO_4\ (H^2,\ 2\,C_{17}\,H_{19}\,NO_3) - 2\,OH^2$$

von Laurent und Gerhardt, so erscheint jener Gedanke derart in die Augen springend, dass es sogar auffallend ist, dass diese nicht selbst auf ihn verfielen. Da nach Laurent der Hauptvorgang bei der Umwandlung des Morphins in Apomorphin im Austritt von Wasser besteht, so lag es wol sehr nahe statt der Schwefelsäure auch die Chlorwasserstoffsäure zu versuchen. Die Möglichkeit der Abscheidung der supponirten neuen Base durch kohlensaures Ammon hatte schon Arppe angegeben; es brauchten nur die andern kohlensauren Alkalien erprobt zu werden. Alsdann kam es blos darauf an, die Base den verschiedenen Lösungsmitteln zu unterwerfen, ihre etwaige Krystallisationsfähigkeit aus denselben etc. zu untersuchen. Es muss daher auffallen, dass Matthiesen sagt: „es ist möglich, dass die von Arppe erhaltene und dann von Laurent und Gerhardt als Sulfomorphid benannte Substanz unreines schwefelsaures Apomorphin ist, da die von den letztern Chemikern aus ihren Analysen abgeleitete Formel



$$C_{34}\,H_{36}\,N_2\,O_8\,S$$

mit der des schwefelsauren Salzes der genannten Base

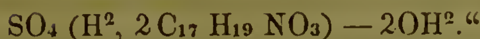


$$(C_{17}\,H_{17}\,NO_2)\,2\,.\,H_2\,SO_4$$

identisch ist. Just diese letzte Formel aber geben Laurent und Gerhardt selber schon und sagen von ihr: „Les resultats des nos analyses conduisent aux relations:



c'est à dire à la formule du sulfate neutre de morphine, moins 2 éq. d'eau:



Auch die Entstehung des Apomorphin aus Codein ist bereits von Th. Anderson gefunden worden. Es ist auffallend, dass diese Entdeckung Anderson's Matthiesen unbekannt geblieben zu sein scheint, denn er sagt: „Als wir Codeïn mit Chlorwasserstoffsäure in eine Glasröhre einschmolzen und diese einige Zeit auf 150⁰ erhitzten, fanden wir, dass hierbei etwas von einem permanenten Gase, vermuthlich Mithylchlorid, frei wurde, in welchem Falle die neue Base, falls sich eine solche gebildet hat, Morphin oder Apomorphin oder eine mit einer von beiden isomere Verbindung sein würde, da das Codeïn sich von dem Morphin nur durch CH_2 unterscheidet".

In allerletzter Zeit kam mir noch nachstehende Arbeit über das Apomorphin zu Gesichte: E. L. Mayer. Vorläufige Notiz über die Einwirkung des Zinkchlorids, der salpetrigen Säure, des Chlorkalks und der Chlorwasserstoffsäure auf Morphin, sowie des Zinkchlorids auf Papaverin. (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft zu Berlin — T. IV, Nr. 2, eingeg. am 13. Febr. Berl. F. Dümmler's Verlag (1871).

Es heisst in dieser Arbeit: „Eine bei ca. 200⁰ C. siedende Chlorzinklösung wurde nach dem Abkühlen auf 110⁰ C. mit einer gesättigten Lösung von chlorwasserstoffsaurem Morphin vermischt. Nach 1½-stündigem Erhitzen auf 120⁰ wurde die Mischung in Wasser gegossen und nach dem Erkalten mit kohlensaurem Natron übersättigt. Die röthliche Farbe des Aetherauszuges (übrigens ein Zeichen weitergegangener Zersetzung) liess gleich auf Vorhandensein von Apomorphin schliessen, welche Base denn auch durch Schütteln des Aethers mit Chlorwasserstoffsäure in ziemlich reichlicher Menge erhalten wurde. Nach zweimaligem Umkrystallisiren aus Wasser gab die Analyse der Masse Resultate (werden diese angegeben), die mit der Formel:

$C_{17}H_{17}NO_2$, HCl übereinstimmen. Wie ich erst kürzlich bemerkte, geht der Bildung des Apomorphins noch die eines anderen Körpers voraus, der unlöslich in Aether ist und sich höchst wahrscheinlich nur durch $HO\frac{1}{2}$ von Morphin unterscheidet. Diesem schön krystallisirenden Körper kommt nach vorläufigen Versuchen die Eigenschaft, Erbrechen zu bewirken, ebenso zu, wie dem Apomorphin. Auch machte ich die Beobachtung, dass bei oben beschriebener Darstellung des Apomorphins gleichzeitig noch eine weitergehende Zersetzung stattgefunden habe – und in der That wird durch Steigerung der Temperatur auf circa 170 ° C. gar kein Apomorphin mehr erhalten, Aether löst alsdann ein braunes, zähflüssiges, basisches Product."

Sonst fand ich noch folgende Angaben über Apomorphin:

F. M. Pierce, Notes on apomorphia. (The Brit. med. Journal 1870, 204.)

Es finden sich hier fast nur Angaben über die physiologischen Eigenschaften des Stoffes. Die kleinste Dose für Erwachsene, um Erbrechen hervorzubringen, soll 1/15, für Kinder 1/10 Grm. bei subcutaner Anwendung sein. Nach 5 — 10 Minuten soll das Erbrechen ohne Vorläuferstadium oder mit diesem zugleich eintreten.

Nicht unerwähnt mag hier bleiben, dass nach Matthiesen und Wright auch das „Chlorocodid", das Zwischenproduct bei der Darstellung des Apomorphins aus Codeïn, die physiologische Wirkung, Brechen zu erregen, besitzen soll, wenn auch in weit geringerem Maasse. Eine weitere Angabe hierüber in:

Observations on the Physiological Action of Apocodcia and of the Hydrochlorate of Cotarnamic Acid. By J. Wickham Legg M. D. Lond. (reprinted from St. Bartholomew's Hospital Reports, Vol. VI).

Wickh. L. nennt den Stoff chlorid of apocodeia, eine Bezeichnung, die Matthiesen nicht gebraucht hat, die aber nichts anderes als das „Chlorocodid" bedeuten kann. Diesem allein würde das Hydrochlorat der ursprünglich blos supponir-

ten Base „Apocodeïn“ entsprechen. Wickh. L. giebt nun an, dass Injectionen von 1—3 Gran. bei Hunden nur Erbrechen in 5—10 Minuten bewirken; in Gaben aber von 4—5 Gran. schon Tod innerhalb 24 Stunden. Dieses erscheint sehr auffallend. Nach der subcutanen Injection sollen Abscesse entstanden sein. Einem gesunden Manne in Gaben von 1, 2 bis 3 Gran. „gegeben“, brachte das Mittel keinen bemerkbaren Effect hervor. Und eigenthümlich, in demselben Satze fährt der practische Engländer fort: „id had no apparent influence in stopping intermittent fevers when given in two grain doses before the attack“.

Einige Bemerkungen über das chemische Verhalten des Apomorphins.

Die eigentliche Aufgabe, die ich mir für die vorliegende Arbeit gestellt hatte, war die nähere Prüfung der von Matthiesen und Wright angegebenen brechenerregenden Wirkung des Apomorphins, so wie die Untersuchung, ob dasselbe auch sonst noch anderweitige physiologische Wirkungen auszuüben im Stande sei. Die Quantität des englischen Präparates jedoch, welche ich durch Herrn Prof. Schmiedeberg erhielt, war nur eine geringe und ich sah mich daher genöthigt, mir den Stoff selber darzustellen, da er, so weit mir bekannt, bisher nur von dem chemischeu Laboratorium der Herren Macfarlan u. Comp. in Edinburgh geliefert wird. Ich fand nun, dass man es bei der Darstellung des Apomorphins keinesweges mit einem so glatt und einfach verlaufenden Processe zu thun hat, wie von Matthiesen mitgetheilt worden, und dass aus diesem Grunde namentlich die Reindarstellung des Stoffes eine schwierige ist. Ich kann es daher nicht unterlassen die Beobachtungen, welche ich während der Darstellung machte, mitzutheilen, so wie die von mir versuchten Abänderungen der Methode der letzteren.

Was zunächst das erwähnte englische Präparat betrifft [1]), so ist dasselbe keinesweges eine reine Krystallmasse, sondern zum allergrössten Theile ein lichtgraues amorphes gröbliches Pulver mit einem leichten Stich in's Grünliche und enthält zu einem andern Theil kleine wenig characteristische mikroskopische Krystalle. Es löst sich in Wasser zwar farblos, die Lösung wird aber schon nach ein paar Stunden smaragdgrün. Lässt man etwas von der wässrigen Läsung auf einem Object-träger unter dem Mikroskop verdunsten, so sieht man bald kleine Krystallbüschel anschiessen, die zwar farblos entstehen, in wenigen Minuten jedoch schon grün werden. Auch in Alcohol ist die Masse verhältnissmässig leicht löslich und es schiessen aus concentrirter Lösung rasch grün werdende Krystalle an. Die Masse zeigte alle die von Matthiesen angegebenen chemischen Reactionen. Nur fand ich, dass die blutrothe Färbung beim Versetzen mit concentrirter Salpetersäure beim Erwärmen nicht sogleich schwindet, sondern anfangs erst recht praegnant zum Vorschein kommt. Auch fand ich, dass die Zersetzung des gelben Niederschlages durch Platinchlorid beim Erwärmen unter dem Auftrete neiner schön carmoisinrothen Färbung vor sich geht. Es zeigte sich ferner, dass concentrirte Chlorwasserstoffsäure ebenfalls eine bräunlichrothe Färbung hervorruft. Kaustische Alkalien rufen in den Lösungen des Salzes eine missfarbige grünbraune Färbung hervor; concentrirte Schwefelsäure entfärbt sie mit nachherigem Auftreten einer schwach röthlichen Färbung.

Da es nicht meine Aufgabe war mich eingehend mit der chemischen Natur des Apomorphins zu beschäftigen, sondern nur ein Satz desselben zum Behuf physiologischer Untersuchungen darzustelleu, so habe ich mich allein mit der chlorwasserstoffsauren Verbindung beschäftigt und meine Angaben beziehen

1) Dasselbe ist zu beziehen bei J. F. Macfarlan & Comp. Royal Medicin Warehouse — 17, North Bridge, Edinburgh — unter der Benennung: „Hydrochlorate of Apomorphia".

sich daher lediglich auf diese. Auch empfahl sich gerade dieses Salz besonders in Rücksicht auf die beabsichtigte Bevorzugung der hypodermatischen Applicationsweise des Mittels.

Nach dem Erhitzen von Morphin mit einem Ueberschuss von Salzsäure in zugeschmolzenen Röhren hat sich deren Inhalt in einen Bodensatz und einen flüssigen Antheil geschieden. Der erstere ist eine hellgraue oder mehr bräunliche, Weichharzartige, am Glasstabe stark fadenziehende Masse, die sich nur in verhältnissmässig sehr viel Wasser, in heissem bedeutend leichter löst. Matthiesen und Wright empfehlen eine Chlorwasserstoffsäure von etwa 35% zum Behuf der Umwandlung des Morphins in Apomorphin und nennen dieselbe „die gewöhnliche". Gewöhnliche käufliche Salzsäure bei uns enthält nur circa 25% HCl; um nun genau nach Matthiesen's Vorschrift zu verfahren, verdünnte ich eine concentrirte Säure so weit, dass sie fast 35% HCl enthielt. Bei meinen wiederholten Darstellungen fand ich jedoch, dass, wenn das Auftreten einer Braunfärbung des entstandenen Apomorphinsalzes bereits eingetretene Zersetzung anzeigt, diese jedesmal bei Anwendung einer so starken Säure vor sich geht. Jedesmal war der flüssige Theil des Röhreninhaltes zum mindesten blassroth, öfter noch dunkler, bräunlichroth; ebenso war der Bodensatz bräunlichgrau, oberflächlich manchmal ganz schwarzbraun gefärbt. Auch trat nach der Lösung des Röhreninhaltes und Fällung durch doppeltkohlensaures Natron ausserordentlich rasch Grünfärbung der Flüssigkeit über dem Niederschlag ein — nach Matthiesen's eigener Angabe ein Zeichen der stattgefundenen Zersetzung, wahrscheinlich Oxydation des in der wässrigen Lösung sich befindenden Apomorphins. Nach dieser Beobachtung wandte ich mich zu unserer gewöhnlichen, käuflichen Salzsäure von circa 25% und fand, dass bei Anwendung derselben der flüssige Theil des Röhreninhaltes eine hellgraue Farbe zeigte, auch der Bodensatz weniger dunkel gefärbt war und die Grünfärbung nach der Lösung und Fällung nicht so rasch und nicht so intensiv auf-

trat. Da ich nur mit kleinen Mengen bei der Darstellung operirte, meist mit nicht mehr als 4 Grm. Morphin, so habe ich mir kein Urtheil über den Einfluss der stärkeren und der schwächeren Säure auf die Ausbeute an Apomorphin bilden können.

Ein bedeutender Uebelstand bei dem weiteren Gange der Darstellung ist, dass man es wegen der Schwerlöslichkeit des Bodensatzes der Erhitzungsröhren und der bedeutenden Quantität starker Säure (10 Ccm. auf je 1 Grm. Morphin) einerseits mit so grossen Mengen Wasser und andrerseits zum Behuf der Fällung der Base mit sehr viel kohlensaurem Natron zu thun hat. Denn das Apomorphin ist zum Theil in Wasser löslich; je grösser also die Wassermenge, desto grösser der Verlust. Das doppeltkohlensaure Natron wirkt sogar nach zwei Seiten hin störend. Schon Arppe fand, dass die alkalischen Flüssigkeiten die Zersetzung des Apomorphins begünstigen, auch Matthiesen giebt dieses an; Matthiesen macht dazu noch die Bemerkung, dass Ueberladung des Wassers mit Kohlensäure die Löslichkeit des Apomorphins begünstigt. Zwar ist die Temperaturerhöhung bei der Umwandlung des kohlensauren Natrons in Chlornatrium während der Fällung eine so bedeutende, dass die freigewordene Kohlensäure fast vollständig verjagt werden muss; aber die im Momente des Freiwerdens der Kohlensäure stattgehabte Lösung wird nicht sogleich nach der Verjagung wieder annullirt, wie die wiederholten nachträglichen Niederschläge aus dem Filtrate beweisen. Das erste Filtrat nämlich, das während des Filtrirens als klare, hellgrüne Lösung abfliesst, ist nach einigen Stunden schon dunkelgrün und zeigt einen schwärzlich-grünen Niederschlag. Trennt man diesen von der Flüssigkeit, so zeigt das zweite Filtrat dieselben Vorgänge. Ganz dasselbe geschieht auch noch mit einem dritten Filtrat, nur dass jedes folgende Filtrat sowie der sich darin bildende Niederschlag missfarbiger werden. In allen diesen nachherigen Niederschlägen war noch Apomorphin vorhanden, jedoch in

ausserordentlich geringer Menge. Der grösste Theil war also der Zersetzung anheim gefallen. Um diese grosse Quantität Wasser und kohlensaures Natron, denen das Apomorphin bei der Fällung ausgesetzt ist, zu umgehen, machte ich den Versuch, den ursprünglichen Röhreninhalt mit Quecksilbershlorid zu fällen und den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zu reduciren. Ich fand aber bei dieser Methode keinen Vortheil, weder in Bezug auf die Ausbeute noch auf die Verhinderung der Zersetzung.

Da das Apomorphin, als Base besonders, im feuchten Zustande sich sehr bald zu zersetzen beginnt, so ist es wünschenswerth nach der Fällung so rasch als möglich zu filtriren oder nach vorherigem Decantiren den Aether oder das Chloroform zum Behuf der Aufnahme durch dieselben und Trennung von etwa vorhandenem unzersetztem Morphin direct mit dem feuchten Niederschlage zusammenzubringen und auszuschütteln. Aber der Niederschlag ist ein ausserordentlich voluminöser und ein Theil desselben schwimmt, durch die ganze Flüssigkeitsmenge vertheilt, umher, so dass das Decantiren bald nach der Präcipitation nur sehr unvollständig gelingt; ein weiteres Zuwarten aber, bis der Niederschlag sich besser gesetzt, wegen der Zersetzung unzulässig erscheint. Wird aber immerhin decantirt und nun mit Aether oder Chloroform ausgeschüttelt, so stellt sich herauss, dass beide in dem voluminösen Niederschlage sich in feinen Kügelchen emulsiv vertheilen und das Ganze eine breiige Masse bildet, aus welcher der Aether und das Chloroform erst nach verhältnissmässig sehr langer Zeit abstehen, das letztere erst nach mehreren Tagen, wobei es eine tief schwarz-grüne Färbung zeigt. Es hat also wol Zersetzung stattgefunden, da die Chloroformlösung violet sein soll. Auch muss hier schon bemerkt werden, dass der Aether desto leichter das Apomorphin aufnimmt, je weniger feucht beide Substanzen sind. Da die directe Ausschüttelung nicht gelingt, so muss also filtrirt werden. Wird das Filtriren auch so rasch als irgend

möglich ausgeführt, niemals gelingt es den Niederschlag ohne starke Grünfärbung zu sammeln. Die lichtgraue Masse sammelt sich auf dem Filter anfangs auch mit derselben Farbe, nach einigen Minuten aber schon beginnt eine starke Grünfärbung, die zu Ende der Operation ein gesättigtes Saftgrün oder gar Schwarzgrün ist. In den günstigsten Fällen zeigt sich, dass die Grünfärbung nicht die ganze Masse durchdrungen hatte, sondern dieselbe nach vorherigem Trocknen beim Zerkleinern in der Mitte noch eine lichtgraue Färbung zeigte. Da sich herausstellte, dass im Allgemeinen desto mehr vom Aether aufgenommen wird, je weniger feucht dieser und je trockener die zu extrahirende Masse, so wurde der Aether zu diesem Zwecke immer kurz vorher über Chlorcalcium destillirt, nachdem er einige Tage über Chlorcalcium und Potasche gestanden. Das Trocknen der gefällten Base wurde anfangs im Trockenofen bei 100° C., darauf über Schwefelsäure, endlich immer nur über Schwefelsäure im Vacuum vorgenommen. Auch bei dieser Operation fand noch eine weitergehende Grünfärbung statt, so dass die getrocknete und gepulverte Masse immer nur dunkelgrün in den Aether gebracht werden konnte. Besteht nun diese von der Grünfärbung begleitete Veränderung des Apomorphins in einer Oxydation, wie Matthiesen und Wright annehmen, so lag es nahe zu versuchen, ob nicht eine Reduction durch Schwefelwasserstoff gelingt. Dieser Operation wurde die gefällte, abfiltrirte, von noch anhängendem Chlornatrium abgewaschene und in Wasser suspendirte Base mehrmals unterworfen. Eine Zersetzung des Schwefelwasserstoffs fand auch immer statt; die Färbung der suspendirten Masse wurde stets eine hellere; ein paar mal wurde dieselbe sogar bis zu gelblichweissen Flocken entfärbt, aber bei der nachherigen Filtration trat die Grünfärbung wieder um so rascher auf und zeigte wegen des beigemengten Schwefels eine zeisiggrüne Nüance. Es wurde also der Vortheil der etwa stattgefundenen Reduction sofort wieder zum allergrössten Theil annulirt. Was nun

den Aetherauszug betrifft, so war derselbe von lichtcarmoisinroth bis prachtvoll kirschroth gefärbt; einerseits sicher je nach der Menge des Aufgenommenen, andrerseits vielleicht je nach dem Grade bis zu welchem die Zersetzung vorgeschritten war, da E. L. Mayer (l. c.) bemerkt, dass diese Färbung ein Zeichen weitergegangener Zersetzung sei. Die Aufnahme des Apomorphin's von dem Aether geht übrigens verhältnissmässig langsam vor sich und ist keine ganz vollständige; denn im Laufe von ein paar Tagen noch dunkelt die über dem Bodensatz stehende Aethermasse nach und immer wieder neu aufgegossener Aether färbte sich noch schwach rosenroth. Wenn dieses nach mehreren Tagen endlich nicht mehr geschah, liess sich in der zu extrahirenden Masse doch noch immer Apomorphin nachweisen. Wurde nun der Aetherauszug weiter in der von Matthiesen angegebenen Weise behandelt, d. h. mit sehr wenig concentrirter Chlorwasserstoffsäure geschüttelt, so gelang es mir niemals etwas von einer Krystallisation dabei zu entdecken. Es entsteht vielmehr ein ziemlich voluminöser lichtgrauer Niederschlag, der beim Schütteln zwar an den Wänden des Gefässes zum Theil haften bleibt, aber die hängenbleibenden Partikelchen zeigen selbst unter der Loupe nicht die Spur von Krystallisation. Ganz dasselbe geschieht, wenn man statt des Schüttelns mit Chlorwasserstoffsäure trockenes Chlorwasserstoffgas durch den Aetherauszug streichen lässt. Krystallisation tritt erst auf, wenn man den klaren Aether von dem Bodensatz abgiesst und von diesem letztern auf einer Schale den Rest des Aethers verdunsten lässt. Es treten dabei sehr kleine, rasch dunkelwerdende, sehr zierlich sternförmig gruppirte Krystalle auf. War vorher mit Schwefelwasserstoff reducirt worden, so hatte der Aether Schwefel aufgenommen, der beim freiwilligen Verdunsten in schönen Krystallnadeln anschoss. In einem solchen Aetherauszuge fand ich zweimal eine in hübschen sternförmigen Büscheln krystallisirende Substanz von bräunlicher Färbung, welche weder Morphin noch Apomor-

phin war. Das eine Mal hatte ich einige Milligramme reiner Krystallmasse; sie lösste sich in Wasser und wurde einem Hunde subcutan injicirt, jedoch ohne jeglichen Erfolg. Diese Substanz weiter zu untersuchen lag nicht in meinem Interesse, auch erhielt ich sie nur in so geringer Menge, dass aus diesem Grunde schon eine Untersuchung nicht möglich war. Gelegentlich sei hier bemerkt, dass ich dem intermediären oder begleitenden Zersetzungsproduct bei der Bildung des Apomorphins, von welchem E. L. Mayer (l. c.) spricht, niemals begegnet bin. Ich habe zwar den ziemlich reichlichen Rest der mit Aether behandelten Masse mit Alkohol extrahirt, in welchem sich recht viel davon unter dunkler Grünfärbung löste; auch habe ich dieselbe Masse mit wässriger Salzsäure behandelt und eine ebenfalls tief saftgrüne wässrige Lösung erhalten — aus beiden Lösungen aber habe ich niemals Krystalle gewonnen, sondern beim langsamen Verdunsten in der Wärme oder unter der Glocke einer Luftpumpe über Schwefelsäure nur eine gänzlich amorphe lackartig glänzende Substanz.

Eine auffallende Differenz zwischen meinen Beobachtungen und den Angaben Matthiesen's fand ich bei der weitern Behandlung der durch das eben besprochene Verfahren erhaltenen chlorwasserstoffsauren Verbindung des Apomorphin's. Es handelt sich um das Umkrystallisiren aus Wasser. Dieses ist mir niemals und unter keinen Umständen gelungen. Liess ich nämlich den in Wasser gelösten Niederschlag aus dem Aether auf dem Wasserbade eindampfen, so resultirte daraus eine dunkel saftgrüne gänzlich amorphe, lackartig glänzende Masse, die gleichmässig fest die Wände der Schale überzog; ein paar mal fand dabei sogar eine weitergehende Zersetzung statt, wie aus dem Auftreten einer schwärzlichen Missfärbung zu entnehmen war. Bei langsamer Verdunstung in mässiger Wärme trat dassselbe ein oder die Masse sah weniger lackartig aus; wurde die Einengung im Vacuum über Schwefelsäure vorgenommen, so resultirte daraus ebenfalls nur eine dunkelgrüne amorphe Masse. Wenn nun

auch möglicherweise eine Krystallisation aus wässriger Lösung unter gewissen Umständen, vielleicht bei der Darstellung im Grossen, gelingen mag, so scheint immerhin diese Methode keine sehr empfehlenswerthe zu sein. Denn gerade in wässriger Lösung und bei längerem Contact derselben mit der Luft, wahrscheinlich noch mehr unter der gleichzeitigen Einwirkung erhöhter Temperatur geht ja eine Zersetzung des Apomorphins vor sich. Am besten gelang mir noch die Krystallisation des chlorwasserstoffsauren Apomorphins aus concentrirten alkoholischen Lösungen. Bei nochmaligem Umkrystallisiren erhielt ich schon ziemlich farblose Krystalle, eingebettet in eine mehr oder weniger dunkelgrüne amorphe Masse, welche letztere übrigens ganz ebenso brechenerregend wirkte und alle chemischen Reactionen in derselben Intensität zeigte, wie eine Lösung der Krystallmasse. Der Versuch aus der alkoholischen Lösung durch wiederholte Fällung mit Aether Krystallisation zu erzielen, hatte keinen Erfolg — es präcipitirte nur ein grauer amorpher Niederschlag. Ebenso misslang vollständig der Versuch die grüne Lösung des chlorwasserstoffsauren Apomorphins mit Thierkohle zu entfärben. Ging einmal die Flüssigkeit farblos durch, so war auch fast die ganze Menge des gelösten Salzes von der Kohle zurückgehalten worden. Eine nachherige Extraction der Kohle mit warmem Alkohol gab das Salz in derselben Grünfärbung wieder.

Bei einem zusammenfassenden Rückblick auf das besprochene chemische Verhalten des Apomorphins ergiebt sich also, dass dasselbe schon bei seiner Bildung aus dem Morphin von einer Zersetzung begleitet ist; bei allen Operationen zum Behuf seiner Reindarstellung Einflüssen ausgesetzt wird, die eine fortdauernde Zersetzung bedingen und dass es, wenn man es endlich annähernd in reinem Zustande erhalten hat, auch dann noch zur Zersetzung sehr geneigt ist. Es ist daher die Reindarstellung und die Erhaltung des Präparates eine schwierige, die Ausbeute eine nur geringe. Ich habe auch durchschnitt-

lich nur 5 Procent der angewandten Morphinmengen erhalten. Weitere Bemühungen um das Apomorphin müssten es sich vor Allem zur Aufgabe stellen, ein Mittel zu finden, um das chlorwasserstoffsaure Apomorphin in dem ursprünglichen Röhreninhalte sofort durch eine Operation von den schon vorhandenen Zersetzungsproducten und dem etwa noch unzersetzten Morphin abzutrennen. Da ich bei meinen physiologischen Versuchen keinen merklichen Unterschied in der Wirksamkeit des krystallisirten und amorphen chlorwasserstoffsauren Apomorphins gefunden habe, so scheint es mir rathsam, falls das Apomorphin officinel werden sollte, den ursprünglichen Niederschlag mit Aether als solchen anzuwenden und ihn nur trocken aufzubewahren.

II.

Physiologische Wirkungen des Apomorphins.

Wenn es sich bewahrheitet, dass das Apomorphin ein ohne irgend welche auffälligen Nebeneinflüsse zuverlässig wirkendes Emeticum ist, welches auch subcutan mit sicherem Erfolge angewandt werden kann, so liegt sein practischer Werth auf der Hand. Aber auch in rein wissenschaftlicher Beziehung wäre sein sonst negativer Character neben einer einzigen eclatanten Wirkung von nicht geringem Interesse. Und allerdings stellt sich heraus, dass wenigstens bei einer Thierspecies, dem Hunde, jene Wirkung schon nach ausserordentlich kleinen Gaben überraschend präcise auftritt, ohne in sehr grossen Dosen wesentlich andere Erscheinungen hervorzurufen oder gar den Organismus destruirend anzugreifen. Es findet hier offenbar eine Wirkung auf ein ganz beschränktes Gebiet des Organismus statt.

So misslich die geringe Stabilität dieses Körpers in chemischer Beziehung ist, so werthvoll erscheint sein beschränkter Character in physiologischer Hinsicht.

Da es sich bei dem Apomorphin um die Prüfung eines brechenerregenden Mittels handelte, so konnten meine Untersuchungen nur an wenigen Thierspecies vorgenommen werden. Es ist nämlich bekannt, dass die Herbivoren gar nicht oder nur ausnahmsweise brechen; von Carnivoren und Omnivoren standen mir aber nur Katze, Hund und Mensch zu Gebote. Zwar brechen auch Frösche verhältnissmässig leicht; aber sei es, dass die Thiere wegen des darniederliegenden Stoffwechsels zur Zeit des Winterschlafes (meine Untersuchungen fielen in die Wintermonate) auf das Mittel nicht reagirten oder dass dasselbe auf sie überhaupt ohne Einfluss ist, ich konnte keinen einzigen zum Brechen bringen.

Da der Werth des Apomorphins als Brechmittel namentlich darin bestehen würde, dass es hypodermatisch applicirt werden kann, so brachte ich es fast ausschliesslich auf diese Weise meinen Versuchsobjecten bei. Zu diesem Zwecke löste ich die chlorwasserstoffsaure Verbindung in Wasser und fand, dass das günstigste Verhältniss 0,010 Grm. auf je 1 CCm. Wasser ist, falls man eine fast neutrale Lösung erhalten will. Bei 0,020 Grm. auf 1 CCm. ist schon das Hinzufügen wenigstens eines starken Tropfens verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf diese Menge erforderlich, um eine klare Lösung zu erhalten. Zwar würde eine nicht gar zu saure Lösung keine auffälligen Nachtheile für die Applicationsstelle an der Haut mit sich bringen, aber bei einigen meiner Versuche mit directer Injection in eine Vene war es wünschenswerth, eine womöglich neutrale Lösung anzuwenden, um nicht bei der plötzlichen Berührung der Herzwände von einem fremdartigen Stoffe auch noch eine Reizung seitens der sauren Reaction des Injicirten zu erhalten. Die Injectionen unter die Haut führte ich mit grösseren und kleineren der bekannten Injectionsspritzen nach Luer'schem

Princip aus und wählte bei einem und demselben Thiere immer wieder neue und ziemlich entfernt von einander liegende Hautstellen aus, um eine grössere Zahl getrennter Stichstellen bei der Section untersuchen zu können. Dass ich vor jedesmaliger Anwendung des Mittels die Wirksamkeit desselben zuvor an einem anderen Thiere prüfte, sei hier noch gelegentlich bemerkt.

Allgemeine Erscheinungen nach der Einführung von Apomorphin.

a) Bei Katzen. Schon eine bis zwei Minuten nach der Injection von brechenerregenden Dosen ist das Betragen der Thiere ein fremdartiges. Sie sitzen anfangs still in ihrem Käfige da, sehen sich wie verwirrt um, schnäutzen sich ein paar mal, schütteln den Kopf, zucken mit den Ohren. Nach 3—4 Minuten werden sie unruhig, beginnen im Käfig in brusquen Bewegungen hin und her zu springen, endlich im Kreise sehr rasch umherzulaufen, sind sehr schreckhaft, so dass jedes Geräusch sie auffahren macht und sie erschreckt die Pfoten hoch erheben und schütteln, wenn sie auf eine feuchte Stelle getreten waren. Einzelne Thiere betrugen sich ausserordentlich wild und sprangen in kurzen Intervallen mit Gewalt gegen die Gitterdecke des Käfiges. Die Pupille war meist erweitert; bei langer Dauer des dem Brechen vorausgehenden Stadiums (welches ich in der Folge kurz mit Nausea bezeichnen werde) trat in einzelnen wenigen Fällen bedeutende Salivation ein. Wurden die Thiere nach der Injection in einem grossen Sale in Freiheit gesetzt, so suchten sie sich immer einen beschränkten Raum in irgend einer Ecke aus und liefen hier sprungweise in gerader Richtung hin und zurück. Alles deutete darauf hin, dass sie die Nausea ausserordentlich unangenehm empfanden. Das Erbrechen trat meist 10 — 20 Minuten nach der Injection ein und wiederholte sich dann nach Pausen von einer oder ein paar Minuten noch einige Male. Nach dem

Brechen trat sehr rasch völlige Beruhigung ein, nur sahen die Thiere noch eine Zeit lang wie verdutzt und etwas matt aus. Nach einer, spätestens zwei Stunden frassen sie wieder mit gutem Appetit und ihr Aussehen und Gebahren zeigte nichts Fremdartiges mehr. Nach sehr grossen Dosen, 0,080 Grm., fand ich keine wesentlich anderen Erscheinungen; nur dass die Wirkung unbedeutend rascher eintrat, das Brechen ein wenig heftiger und anhaltender war, sowie dass ein paar Male die Thiere auf den hinteren Extremitäten nicht ganz sicher zu sein schienen. Puls, Athemfrequenz und Temperatur zu beobachten, war nicht gut thunlich, da die Thiere so ausserordentlich unruhig während der Nausea waren, bei dem Versuch aber sie festzuhalten oder in gefesseltem Zustande so heftig gegen die Behinderung freier Bewegung reagirten, dass die Beobachtungen unter solchen störenden Umständen nur wenig Werth gehabt hätten.

b) Bei Hunden. Die Wirkung war in Dosen von 1 bis 35 Milligr. immer durchaus dieselbe. Gleich nach der Injection verhielten sich die Thiere ganz in gewöhnlicher Weise, zeigten durchaus kein verändertes Benehmen. Ohne dass ein auffälliges Stadium der Nausea vorhergeht, tritt plötzlich Erbrechen nach durchschnittlich 4 Minuten ein und wiederholt sich in kurzen Intervallen noch einige Male. Die Pupille sah ich während der Apomorphinwirkung nur selten um etwas erweitert, gegen helles Licht aber immer gut reagirend. Nach einer halben Stunde schon, meist noch früher, ist keine Spur der Einwirkung an dem Benehmen der Thiere zu bemerken. Sie laufen munter umher, zeigen ihr sonstiges natürliches Betragen, fressen mit Appetit etc. Nach grossen Gaben, von 0,060 — 0,100 Grm. tritt das Brechen ebenfalls nach 3 bis 4 Minuten ohne vorherige merkliche Nausea ein und wiederholt sich im Laufe von etwa 3/4 Stunden in ziemlich heftiger Weise. Aber gleich nach dem ersten Brechen beginnt eine auffällige Veränderung an den Thieren. Sie sind sehr scheu, schreckhaft, hören nicht auf den

Namen, sind gleichgiltig gegen Liebkosungen und traben ängstlich in raschem Tempo unaufhörlich umher, meist in ausgesprochenen Manegenbewegungen, d. h. suchen die grösste im Zimmerraum mögliche Weite und bewegen sich in Cirkeltouren, die Längsaxe des Körpers in der Peripherie des Kreises, fast immer nach derselben Seite. Kommt das Thier, öfter durch Anstossen an ein Hinderniss als freiwillig, aus der einmal angenommenen Richtung der Tour, so kehrt es doch bald wieder zu derselben zurück. Dieses unausgesetzte Umhertraben überdauerte um Einiges die Zeit, in welcher das Brechen noch anhält; dann treten immer längere Pausen im Traben ein; endlich wird das Thier wieder ruhig, besinnlich und spätestens nach 2 Stunden wieder vollkommen munter, fresslustig etc., ohne irgend ein Zeichen des Unbehagens zu verrathen. Bei Beobachtung des Pulses, der Respiration und der Temperatur lagen meine Versuchsthiere, woran ich sie sehr rasch gewöhnt hatte, ganz ruhig auf einer Seite auf dem Tische, bis das Brechen eintrat. Dann erhoben sie sich meist ängstlich, erbrachen, um sich alsdann bis zum nächsten Brechacte wieder ebenso ruhig zu verhalten. Wiederholte Application des Mittels machte die Thiere nicht weniger empfindlich gegen dasselbe. Nicht uninteressant in dieser Beziehung ist das Verhalten eines meiner Verzuchsobjecte, einer Pudelhündin von 6,92 Kilogr. Körpergewicht. Da dieselbe dazu bestimmt war vor jedesmaliger Application des Mittels an einem andern Versuchsobjecte, die Wirksamkeit desselben an sich erproben zu lassen, so wurde sie 4 Wochen hindurch fast täglich (mit Ausnahme von nur ein paar Tagen) zu diesem Zwecke benutzt. Das Tier brach nach Dosen von 1 bis 2 Milligr. (ein paar mal sogar nach $^1/_2$ Milligr.) jedesmal präcise nach 3 bis $3^1/_2$ Minuten. Dabei erholte sich das Thier jedesmal nach spätestens einer halben Stunde, war sonst munter, froh, lustig und zeigte auch keine Veränderung im allgemeinen Ernährungszustande. Nach einer Pause von einer Woche erhielt das Thier wiederum zwei Wochen hindurch

seine übliche Dosis mit demselben Erfolge und bei demselben ungetrübten Wohlbefinden. Am 15. Tage erhielt es noch 0,100 Grm., um nach heftigem wiederholtem Brechen, welches eine Stunde hindurch anhielt, eine Stunde später wieder vollkommen munter zu sein.

c) Beim Menschen. Ich habe die Versuche zunächst an mir selber angestellt und mit minimen noch nicht brechenerregenden Dosen begonnen, die ich allmälig bis zu wirksamen steigerte. Nach Dosen, die bereits deutliche Nausea hervorriefen, zeigte sich ein unangenehmes Gefühl in der Präcordialgegend, Schwere des Kopfes, Röthung des Gesichtes, Injection der Conjunctiva, vermehrte Speichelsecretion, ausgesprochene Neigung zum Gähnen, ein unbedeutendes Schwächegefühl. Nach brechenerregenden Dosen empfand ich nur eine bedeutendere Präcordialangst und stärkere Eingenommenheit des Kopfes. Zwei andere Individuen klagten über bedeutende Eingenommenheit des Kopfes und sehr merkliches Schwächegefühl. Sie drückten sich dahin aus, dass sie sich „wie betrunken vorkämen und ihnen alle Glieder wie zerschlagen erschienen“. Ein für sein Alter von 73 Jahren noch sehr rüstiger Mann klagte über „Stiche im Kopfe“ und Orensausen, dabei gähnte er sehr häufig vor und nach dem Brechen, auch war das Schwächegefühl gleich beim Eintritt des Brechens ein recht bedeutendes. Bei einem athletisch gebauten und gut genährten Manne von 52 Jahren zeigte sich vor dem Brechen Ausbruch sehr reichlichen Schweisses mit gleichzeitiger erdfahler Gesichtsfarbe, auch war das Schwächegefühl während und nach dem Brechen ein sehr auffälliges; es überkam den Mann eine unüberwindliche Schläfrigkeit. Vollkommene Euphorie stellte sich in allen Fällen sehr rasch wieder ein, selbst in den beiden letzgenannten schon eine Stunde nach der Injection. Ich selber fühlte mich $^3/_4$ Stunde nach der Injection einer brechenerregenden Dose wieder vollkommen wohl und behaglich, speiste eine Stunde später mit gutem Appetit reichlich zu Mittag, trank vorher einen Liqueur und

nachher eine Flasche kräftigen Bieres ohne die mindeste Verdauungsbeschwerde und fühlte mich auch weiterhin vollkommen wohl.

Untersuchungen über die etwaigen Wirkungen des Apomorphin auf einzelne Organe und ihre Verrichtungen.

a) Verhalten des Apomorphin gegen die Haut.

Ich fand, dass Katzen gegen eine Verletzung der Haut längs des ganzen Rückens ausserordentlich empfindlich sind und injicirte daher bei diesen Thieren nur längs der Bauchwandungen. Auch bei Hunden scheint die Bauchhaut im ganzen weniger empfindlich zu sein als die Rückenhaut — diese Thiere verhielten sich übrigens viel gleichgiltiger gegen die Verletzung als Katzen. Beim Menschen empfiehlt Eulenburg[1]) im Falle freier Wahl als Applicationsstellen die innere Seite des Oberarms und Oberschenkels. Ich finde, dass diese Körperstellen wegen ihres Nervenreichthums sich viel weniger empfehlen als die Dorsalseite des Vorder- und Oberarms bis zu dessen Mitte etwa hinauf. Auch hier ist das Terrain wegen der reichlichen Venennetze der Resorption nicht ungünstig; die Haut ist hier dünn und lässt sich bequem in Falten erheben, so dass Quantitäten bis zu 5 Ccm. ganz leicht injicirt werden können; vor allem aber sind diese Stellen weniger empfindlich, was bei sehr sensiblen Personen doch wol zu berücksichtigen ist. Nach Injectionen von Apomorphin nun zeigte sich die Haut und das Unterhautzellgewebe ausserordentlich wenig gereizt. Bei allen meinen Versuchsthieren entstand an keiner der zahlreichen Injectionsstellen Schwellung oder auch nur nachbleibende Empfindlichkeit. Bei der Section fand ich nun an den Stichstellen neueren Datums eine blaugrüne Färbung von

---

A. Eulenburg. Die hypodermatische Injection der Arzneimittel. Berlin. 1865.

geringer Ausdehnung an der Innenfläche der Haut und dem Zellgewebe. Niemals war die Entfärbung bis zu den Muskeln gedrungen. Dabei zeigte sich keine Spur entzündlicher Reizung. Beim Menschen tritt einige Stunden nach der Injection eine geringe Röthung in der Ausdehnung etwa eines Thalerstückes und eine anhaltende unbedeutende Empfindlichkeit auf. Beide schwinden im Laufe von ein paar Tagen. Die Injection selbst verursacht eine höchst geringfügige schmerzhafte Empfindung. Von dieser Seite steht also der therapeutischen Anwendung des Apomorphin kein Hinderniss im Wege und es würde als hypodermetisch anzuwendendes Emeticum einen nicht zu unterschätzenden Werth gerade wegen dieser höchst unbedeutenden Einwirkung besitzen.

b) Verhalten des Apomorphin gegen das Sehorgan.

Da ich bei Katzen eine Erweiterung der Pupille bemerkt hatte und weiterhin einige meiner menschlichen Versuchsobjecte angaben, die Gegenstände sähen ihnen wie in Rauch gehüllt aus, so sah ich mich veranlasst einem fraglichen Einflusse des Apomorphin auf das Sehorgan nachzuforschen. Bei Katzen fand ich öfters eine Erweiterung der Pupille, aber nicht immer, mitunter eine solche ad maximum; beim Hunde nur in wenigen Fällen; beim Menschen kein einziges Mal. Die Reaction der Iris bei Einwirkung hellen Lichtes war niemals behindert. Es zeigte sich nun bei genauerer Beobachtung, dass jene Erscheinung eine durchaus inconstante ist und namentlich dann auftrat, wenn die Nausea eine protrahirte war. Nach Instillationen von Apomorphinlösung in den Binehautsack blieb die Wirkung bei Hunden und Katzen jedesmal aus. Ich sah mich daher nicht veranlasst diese Erscheinung in ihrem Zustandekommen weiter zu verfolgen. Bei der herabgesetzten Perception der Gesichtseindrücke habe ich die Accomodation nicht betheiligt gefunden. Die betreffenden Individuen sahen die Gegenstände in guter Contourenbegrenzung in den ihnen gewohnten Distancen und gaben an, es sähen ihnen die Gegenstände nur rauchig

trübe aus. Vielleicht fand hier ein Einfluss auf die Beziehungen des Vierhügels (Flourenos, Magendie) oder des Kleinhirns (Renzi, Luys) zur Perception der Gesichtseindrücke [1]) statt. An mir selber habe ich von einer solchen Störung nichts bemerkt. Ein paar mal habe ich ferner beim Menschen vermehrte Thränenabsonderung gesehen.

c) Verhalten der Circulationsorgane, der Respiration und der Körpertemperatur nach Application von Apomorphin.

Von einem Mittel, welches nach verhältnissmässig geringen Gaben eine rasche und entschiedene Wirkung auf alle diejenigen Organe hat, welche beim Zustandekommen des Brechactes concurriren, musste angenommen werden, dass es neben dieser seiner Hauptwirkung auch noch Einflüsse auf andere Organe ausübe. Vor allem würde sich das Augenmerk auf die Herzthätigkeit richten; denn kaum ein bedeutenderer Eingriff in die Thätigkeit eines Organes, besonders des nervösen Centralorganes geschicht ohne Rückwirkung auf die Circulationsorgane. Der nahe Zusammenhang der Thätigkeit derselben mit dem Verhalten der Respiration und Temperatur führt sodann naturgemäss zur gemeinschaftlichen Beobachtung aller drei Verhältnisse. Meine Untersuchungen hierüber stellte ich aus den bereits angegebenen Gründen nur an Hunden und Menschen an.

Das Thermometer wurde bei Hunden etwa 3 Zoll tief in das Rectum eingeführt, beim Menschen in die Achselhöhle; die Injection wurde erst gemacht, nachdem einige Zeit hindurch keine Veränderung an der Höhe des Quecksilberfadens mehr bemerkbar war. Der Puls wurde bei Hunden mit dem Stethoscop gezählt, die Thiere lagen dabei auf der Seite auf einem Tische. Wenn Puls- und Athemfrequenz gleichzeitig beobachtet wurden, so übernahmen die Beobachtung zwei Personen.

Ich gebe hier die Resultate einiger Versuche wieder.

---

1) cf. Wundt. Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1868, p. 671.

Versuch I. Hund (Halbdachs), 7,1 Kilogr. schwer, nicht mehr ganz jung. Liegt auf der rechten Seite auf einem Tische. Thermometer in das Rectum eingeführt. Der Puls wird für 15 Secunden gezählt. Injection hypodermatisch. Die Mittel sind in allen Versuchen längeren Zeiträumen entnommen und nur dann durch eine einzige Zahl bezeichnet, wenn von dieser nur wenige geringe Abweichungen vorhanden waren.

Zeit.			Pulsfrq.	Temp.	
vord. Injct.			31 (im Mittel)	39,1° C.	
11h	48′		Injection von 0,012 Grm. Ap. HCl beendet.		
—	—	15″	32	39,1	
		30	30	38,0	
		45	30		
	49	0	29		
		15	29		
		30	29	»	
		45	30		
	50	0	28		
		15	28		
		30	28	»	
		45	28		
	51	0	28		
		15	28		
		30	28	»	
		45	28		
	52	0	28		
		15	35	38,9	
		30	36		Rasches Ansteigen der Temperatur.
		45	50	»	
	53	0	50		
		15	52	39,3	
		30	52		
		45	54	»	

54 0 es tritt Erbrechen ein, welches sich einige Male wiederholt. Während des Erbrechens bleibt die Temperatur unverändert 39,3.

Versuch II. Eine Pudelhündin von 6,92 Kilogr. Körpergewicht wird in derselben Weise beobachtet.

Zeit.			Pulsfreq. (in 15 Sec.)	Temp.
Vor d. Injection			26	39,05° C.
12h	19′	0″	Injection von 0,006 Grm. Ap. HCl. beendet.	
—	—	15	24	39,05° C.
		30	25	
		45	24	

Zeit.			Pulsfreq.	Temp.	
12^h	20′	0″	24	39,05° C.	
	—	15	24		
		30	26		
		45	24	„	
—	21	0	34		
	—	15	32		
		30	30	39,0	
		45	31		
—	22	0	34	„	
	—	15	34		
		30	37		
		45	39	„	Herztöne laut.
—	23	0	52		
	Erbrechen.				
—	24	0	35	„	
	—	15	34		
		30	31		
		45	50		
	Erbrechen.			39,1	
—	25	15	34		
	—	30	32		
		45	35	39,15	
	26	0	35	„	
—	—	15	48	39,15	
	Erbrechen.				
—	28	0	31	„	Pulsschläge mit grosser Regelmässigkeit 32, bei jeder Beschleunigung über 40, die Herztöne laut.
	—	15	32		
—	30	0	32	„	
	—	15	32		
—	32	0	34	39,1	
	—	15	40		
		30	48	„	
	Erbrechen.				

Versuch III. Hund derselbe, in derselben Weise beobachtet.

Zeit.			Pulsfreq. (in 15 Sec.)	Temp.
Vor d. Injection			27	39,2° C.
12^h 44′ Injection von 0,006 Grm. Ap. HCl beendet.				
12^h	44′	15″	27	39,2° C.
—	—	30	27	
		45	28	
—	45	0	27	„
	—	15	27	
		30	27	

Zeit.			Pulsfreq.	Temp.	
12^h	45′	45″	28	39,2° C.	
—	46	0	28	,,	
	—	15	29		
		30	29		
		45	25		
—	47	0	31	,,	
	—	15	27		
		30	33		
		45	30		
—	48	0	28	,,	
	—	15	30		
		30	37		
		45	38		
—	49	0	41	,,	
	—	15	38		
		30	34		
		45	37	39,1	
—	50	0	40	,,	Herztöne laut.
	—	15	53		
	Erbrechen.			39,4	Die Temperatur steigt während des Erbrechens rasch auf diese Höhe.
1	0	0	38	39,5	
—	—	15	40	39,4	
		30	40	39,3	
		45	39	39,2	
—	1	0	41	,,	
	—	15	40	39,1	

1^h 6′ wiederum Erbrechen
— 10 ,,
14 ,,
19 ,,
} 39,1—39,25° C.

Während der einzelnen Brechacte betrug die Temperatur 39,2 bis 39,25°, zwischen denselben sank sie auf 39,15 bis 39.1°. Die Pulsfrequenz war zwischen den einzelnen Brechacten 38 bis 41, kurz vor jedesmaligem Brechen 50 bis 52. Die Herztöne bei jeder starken Beschleunigung der Schläge laut.

Um 2 Uhr, nachdem das Thier wieder vollkommen beruhigt war:

Zeit.	Pulsfrequenz.	Temperatur.
2^h	27 — 28	38,9°
2 30′	27	38,8
3	23 — 25	38,4
4	23 — 26	38,7
4 30′	27	38.9

Versuch IV. Kleiner Pudel-Bastard — wird in derselben Weise beobachtet — die Pulsfrequenz wird für ¼ Minute, die Athemfrequenz für eine volle Minute gezählt.

Zeit.	Pufsfreq.	Temp.	Athemfreq.
Vor der Inj.	27—28	38,9° C.	18—19.
1^{h} 53′ 30″	Injection	von 0,006 Ap. HCl beendet.	
— 54 0	28	38,9	
— 15	27		
30	27		
45	28		
— 55 0	28	„	Die Respiration geht bis zum
— 15	27		Eintritt der Pulsfrequenz voll-
30	26		kommen regelmässig und ohne
45	27		merkliche Veränderung.
— 56 0	28	„	
— 15	29		
30	32		
45	38		
— 57 0	44	„	Unregelmässig.
— 15	45		
30	46		
45	46		
— 58 0	40	„	
— 15	39		
30	40		
45	46		
— 59 0	46	„	
— 15	54	38,8	Unregelmässig und etwas be-
30	54	38,8	schleunigt.
Erbrechen.		39,0	
2^{h} 1′ Erbrechen		38,8	Kurz vor jedem Brechact un-
— 3 „		38,8	regelmässig und etwas be-
5 „		39,0	schleunigt.
6 „		39,0	
8 „		38,8	

Zwischen den einzelnen Brechacten die Pulsfrequenz 38 bis 40, kurz vor jedesmaligem Brechen 50—54. Die Herztöne während der Pulsbeschleunigung laut.

Zeit.	Pulsfreq.	Temp.	Athemfrq.	
2^{h} 45′	22—23	38,8	11—12	Herztöne schwach, Athemzüge
3 45	20—22	38,9	12—13	oberflächlich.
4 45	22—24	38,9	13—15	Herztöne wieder etwas lauter.

Versuch V. Hund, wohlgenährter Dachs-Bastard, in derselben Weise, wie der vorige, beobachtet.

Zeit.			Pulsfreq.	Temp.	Athemfreq.	
Vor d. Injection			22	38,7° C.	14—16	
12h 40′ Injection von 0,012 Grm. Ap. HCl beendet.						
12h	40′	15″	26	38,7°	Regelmässig.	
	—	30	30			
		45	44			
—	41	0	47	,,		
	—	15	48			
		30	44			
		45	42			
—	42	0	52	,,	Unregelmässig.	
	—	15	52			
		30	47			
		45	44			
—	43	0	38	,,		
	—	15	36			
		30	40			
		45	50	38,6		
Erbrechen leicht, der Puls kann dabei gezählt werden.						
—	44	0	34	38,6	Gleich nach dem Brechen etwas beschleunigt.	
	—	15	32			
		30	32	,,		
		45	35			
—	45	0	36	38,65		
	—	15	35			
		30	34	,,		
		45	37	38,6		
—	46	0	40			
	—	15	50	,,	Unregelmässig.	Herztöne laut.
		30	50			
Erbrechen				38,6		
2h			22—23	38,5	6	
3			20—21	38,6	7	Herztöne leise.
4			20—21	38,8	7	
5			21—22	38,7.	12	

Es wurden nun ein paar Versuche gemacht, bei denen die Respirationsthätigkeit genauer und unausgesetzt beobachtet wurde. Ein solcher ist der folgende:

Versuch VI. Hund, Pudelbastard — in derselben Weise beobachtet:

Zeit.			Pulsfrq.	Temp.	Athemfrq.	
Vor d. Injection			27—28	39,2°C.	7—9	
gleich nach beendeter Injection von 0,002 Grm. Ap. HCl.						
11h	46′	0″	28	39,1	9	Regelmässige Respiration.
—	—	15	25			
		30	27			
		45	27			
—	47	′0	29	„	10	Respirat. unregelmässig.
	—	15	27			
		30	30			
		45	30			
—	48	0	33	„	9	Respir. regelm., Schluckbewegung.
	—	15	30			
		30	39			
		45	46			Dem Erbrechen geht eine stärkere Beschleunigung, Unregelmässigk., Wechsel von ein paar tiefen Inspirationen mit oberflächlichem Athmen voraus.
—	49	0	50	„	„	
	Erbrechen.			39,05		
—	51	0	30		10	Unregelm. Respirat.
	—	15	31			
		30	30			
		45	30			
—	52	0	32	„	7	Regelmässig.
	—	15	31	38,9		
		30	31			
		45	32			
—	53	0	50	39,0	14	Unregelmässig aber zählbar, derselbe Typus, wie vor den vorigen Brechen.
	Erbrechen.			„		
—	54	0	30	39,0	7	
	—	15	30			
		30	30			
		45	30			
—	55	0	31	„	10	Regelmässig.
	—	15	30			
		30	33			
		45	33			
—	56	0	40	„	„	
	—	15	46			
		30	49			Weitere Beschleunigung und Unregelmässigkeit.
	Erbrechen.			39,0		
—	57	0	30	39,0	7	Regelmässig.
	—	15	30			

Zeit.			Pulsfrq.	Temp.	Athemfrq.	
11^h	57′	30″	31	39,0⁰	7	
		45	30			
—	58	0	31	„	„	
	—	15	31			
		30	31			
		45	31			
—	59	0	31	„	10	Regelmässig.
	—	15	30			
		30	40			
		45	48			Beschleunigung und Unregelmässigkeit.
	Erbrechen.			39,0		
1			21—23	39,0	5	Regelmässig, ohne merkliche Zunahme der Intensität.
2			21—23	39,1	5	
3			21—23	39,4	5—6	
4			24—25	39,3	6	

Von mehreren am Menschen angestellten Versuchen führe ich nur die nachstehenden an, von denen der erste und zweite das Verhalten des Pulses nach nicht brechenerregender und nach wirksamer Dose im Auge haben, der dritte und vierte sich auf die Temperatur und Respiration beziehen und der fünfte auf den Parallelismus der Pulsfrequenz, Athemfrequenz und Temp.

Versuch VII. Ich liess mir selber von einem Präparate hypodermatisch injiciren, welches beim Hunde schon in Gaben von 0,002 Grm. genügend wirkte, bei mir aber erst bei 0,025 Grm. deutliches Erbrechen hervorrief. Eine Dose von 0,005 Grm. brachte nur flüchtige Nausea, Schwere des Kopfes und ein unangenehmes Gefühl in der Präcordialgegend hervor.

Vor der Injection war der Puls regelmässig, voll und weich; die Zahl der Schläge betrug 72 in der Minute. Beobachtet wurde ich von einem Commilitonen.

Gleich nach der Injection von 0,015 Grm. Ap. HCl:

Zeit.		Pulsfrqz. in 1 Min.
11^h	35′	78
—	36	
	37	„
	38	
	39	„

Zeit.		Pulsfrequenz.	
11h	40′	94	Etwas Schwere des Kopfes, Röthung d. Gesichtes.
	41	100	Unangenehmes Gefühl in der Präcordialgegend,
	42	114	Injection der Conjunctiva, reichlichere Thrä-
	43	110	nenabsonderung. Puls klein und weich.
	44	102	Deutliche Nausea.
	45	202	
	46	96	
	47	96	
	48		
	49		
	50	„	Etwas verminderte Speichelsecretion, Nei-
	51		gung zum Gähnen, unbedeutende Schwere der
	52		Glieder.
	53	„	
	54		
	55	84	
	56		
	57	„	
	58		
	59	„	
12	0	76	
—	5	72	
	15	„	Bis auf eine unbedeutende Eingenommenheit des Kopfes vollkommene Euphorie.

Während des Versuches wurden zugleich Pulscurven mit Marey's Spygmograph gezeichnet, von denen weiter unten die Rede ist.

Versuch VIII. Ziemlich kräftiger, gesunder Mann von 50 Jahren. Puls in der Minute 60 regelmässige Schläge, ziemlich hart, die Arterien fühlen sich rigide an. Es wurde dasselbe Präparat wie beim vorigen Versuche angewandt. Der Puls gezählt für 15 Secunden. Gleich nach der Injection von 0,030 Grm. Ap. HCl:

Zeit.			Pulsfrqz in 15 Sec.
11h	45′	0″	15
—		15	15
	„	30	15
		45	16
	46	0	15
		15	14
	„	30	18

Zeit.			Pulsfr.	
11^h	46′	45″	20	
	47	0	17	
		15	18	
	„	30	19	
		45	19	
	48	0	21	Deutliche Nausea, der Puls kleiner und weicher. Röthung des Gesichtes, Eingenommenheit des Kopfes.
		15	19	
	„	30	19	
		45	19	
	49	0	18	
		15	17	
	„	30	20	
		45	21	
	50	0	21	Deutliche Nausea, Puls ziemlich klein, Gähnen. „Rauch vor den Augen.“
		15	21	Von 11^h 50′ b. 11^h 58′ 45″ mit grosser Regelmässigkeit 20 — 22 Pulsschläge in 15 Secunden; dabei Klagen über Schwächegefühl.
	58	45	22	
	59	0	22	
		15	22	
	„	30		Erbrechen.
		45	22	
12	1	0	23	Erbrechen.
—	6	15	22	Erbrechen. — Zwischen den einzelnen Brechacten 22 Pulsschläge in 15 Secunden.

Im Laufe der nächsten halben Stunde sinkt der Puls auf 14 — 15 Schläge in 15 Sec., ist dabei anfangs merklich klein, wird aber dann wieder etwas grösser. Während des Versuches werden Pulscurven mit dem Sphygmograph aufgenommen.

Versuch IX. Einem für sein Alter sehr kräftigen Manne von 73 Jahren wurde 0,006 Grm. von dem englischen Präparat am Vorderarm injicirt. Vor der Injection stieg die Quecksilbersäule sehr langsam im Laufe von 20 Minuten bis zur Höhe von 36,2° C. an, um dann constant zu bleiben.

Gleich nach Injection von 0,006 Grm. Ap. HCl:

Zeit.		Temp.	
11^h	20′	36,2° C.	
—	22	36,3	Plötzliches Ansteigen

Zeit.		Temp.	
11h	40′	36,3°	Eingenommenheit des Kopfes, öfteres, tiefes Gähnen; gleich darauf viermaliges Ebrechen, wobei die Temperatur plötzlich auf
		35,8	sinkt. Tiefe psychische u. physische Depression,
	50	33,3	allmäl. Sinken. Schläfrigkeit.
	53	34,0	Gleich darauf Erbrechen, dabei rasches Steigen der Temperatur auf 34,0° C.
	55	34,2	öfteres Gähnen, Schläfrigkeit.
	58	34,1	
12	—		
—	10	"	
		34,5	Erbrechen.
	12	34,7	
	15	34,8	
	20	35,0	Allmälige Erholung.
	30	35,4	
	45	35,6	Bis auf eine unbedeutende Eingenommenheit des Kopfes Wohlbefinden.

Tages darauf theilt der Mann mit, dass er nach Beendigung der Beobachtung in frischer Luft sich sofort wieder vollkommen wohl befunden.

Versuch X. Einem athletisch gebauten, gut genährten Manne, von 52 Jahren wird am Vorderarm injicirt 0,007 Grm. Ap. HCl von einem Präparate, welches bei einem Hunde in einer Dose von 0,001 Grm. erfolgreich wirkte. Der Puls war vor der Injection voll und weich, die Zahl der Schläge betrug 60—64 in der Minute; die Athemfrequenz 19—20 in der Minute, die Temperatur 36,1° C.

Gleich nach der Injection:

Zeit.		Temp.	Athemfreq. in 1 Min.	
12h	30′	36,1°	20	
—	35		20	
	36		32	Gähnen, Nausea.
	38	"	28	
	39		30	Ausbruch reichlichen Schweisses, besonders auf der Gesichtshaut, erdfahle Gesichtsfarbe. Resp. kurz vor und während des Erbrechens unregelmässig und oberflächlich.
	40		32	
	Erbrechen.	36,1		

Zeit.	Temp.	Athemfr.	
12^h 44′	36,1°	26	Unregelmässig.
Erbrechen.			
46	„	24	Bedeutendes Schwächegefühl, erdfahle
48	36,0	24	Gesichtsfarbe, glanzloses Auge, be-
50	„	24	deutende Schläfrigkeit.
55	35,9	24	(Puls 44 in der Minute, sehr klein).
Ructus.			
1	„	24	(Puls 48 in der Minute).
— 15	„	24	(Der Puls hat sich auf 52 in der Mi-
20	36,0	24	nute erhoben u. ist wieder ziemlich voll).

Der Mann giebt an, er fühle sich bis auf etwas Schwere des Kopfes wieder wohl und wird daher entlassen.

Versuch XI. Einem nicht sehr kräftigen aber sonst gutgenährten Manne von 40 Jahren wird am Vorderarme eine Injection von 0,010 Grm. des englischen Präparates gemacht. Vor der Injection war die Respiration regelmässig, der Puls voll und weich. Athemzüge und Pulsfrequenz werden für volle Minuten gezählt.

Zeit.	Pulsfr. in 1 Min.	Athemfr. in 1 Min.	Temp.	
Vor d. Inj.	60	16	37,0	
11^h 50′	Injecirt von 0,010 Grm. Ap.		HCl beendet	
— 52	56	16	37,1	
54	60	16	37,1	
56	62	16	37,1	
58	34	Beschleunigt und unregelmässig.	36,9	Schweiss, Schwere des Kopfes.
59	40	Ganz unregelm.	36,9	
Erbrechen.			37,3 37,1	Plötzl. Ansteigen.
12 5	60	Beschleun.	37,1	Schläfrigkeit, Gähnen, blasse Gesichtsfarbe.
7	44	20	36,9	
8	40	20	36,6	
Erbrechen.		Ganz unregelm.	36,6	
13	46	12	36,6	
14	40	16	36,1	Plötzl. Sinken, Gähnen.
15	38	20	36,1	
Erholung von 10 Min. im Freien, (dabei kein Erbrechen).				
25	48	16	36,1	Oefteres Gähnen.
28	44	12	36,0	
30	44	12	36,0	
Erbrechen.		Unregelmässig.	36,6	Plötzl. Ansteig.
35	44	12	36,6	
40	46	12	36,6	
45	48	12	36,6	

Gleich nach dem ersten Brechen war eine tiefe psychische und physische Depression eingetreten, die sehr prononcirt während der ganzen Daner des Versuches bestand. Um $12^{h}\,40'$ begann aber schon sichtlich die Erholung und soll nach ein paar Stunden Schlaf vollkommen genesen sein.

Ich machte es mir nun weiter zur Aufgabe das Verhalten des Blutdruckes zu prüfen. Zu diesem Zwecke wurden die nachstehenden Versuche angestellt. Dieselben wurden folgendermassen ausgeführt. Die Blutdruck-Curve wurde fortlaufend von dem neuen Ludwigschen Kymographion mit endloser Papierrolle gezeichnet, mit welchem ein zeitmessender Unterbrecher und eine Feder zum fortlaufenden Auftragen der Abscissenlinie in Verbindung standen. Die Thiere, Katzen und Hunde, wurden geknebelt in gestreckter Rückenlage auf einem Brette mit dem Kopfe und den Extremitäten befestigt; das Manometer mit der Carotis in Verbindung gebracht; die Apamorphinlösung in eine Vena jugularis injicirt. Da Vagusdurchschneidungen wünschenswerth erschienen, so wurde bei Katzen dieser Nerv allein oder mit dem Sympathicus, bei Hunden immer der Vago-Sympathicus etwas unter der Höhe der Cartilago cricoïdea durchschnitten. Vor jedem Versuche wurde die Wirksamkeit des Mittels an einem andern Thiere geprüft. Zur Erklärung der nachstehenden Tabellen diene Folgendes: die römischen Zahlen bedeuten die fortlaufende Zahl der gemachten Injectionen; unter der Rubrik „Zeit“ bedeutet 0^{m} $(-^{s})$ die Dauer der Injection in Minuten und Secunden; 0^{m} 10, 20 etc. ^{s} die Dauer von 10, 20 etc. Secunden nach beendeter Injection; die Mittel vor den Injectionen sind je nach der grösseren oder geringeren Regelmässigkeit der Curven kürzeren oder längeren Zeiträumen entnommen. Die Druckhöhen werden der Art bezeichnet, dass die Zahl der Millimeter Quecksilbersäule vor der ersten Injection als $= 1$ angenommen und die veränderten Druckhöhen in decimalen Brüchen von 1 ausgedrückt werden.

Die Messung der Druckhöhen geschah in der Weise, dass

bei fortlaufenden Abschnitten der Curve, die einem Zeitraume von je 10 Secunden entsprachen, Tangenten an den höchsten und niedrigsten Punct gelegt und aus diesen das Mittel gezogen wurde. Wo grössere Unregelmässigkeiten vorkamen, wurde der betreffende Curvenabschnitt in kleinere zerlegt und das Mittel für 10 Sec. alsdann aus mehreren Mitteln entnommen.

Versuch XII. Mittelgrosse Katze. Tracheotomie; nicht curarisirt, keine künstliche Respiration; Vagi zunächst intact.

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittl. Blutdruck.
Vor der Injection	40	144 Millim. Hg. = 1.

I. 0^m $(3,5^s)$ Injection von 0,004 Grm. Ap. HCl.

0^m 10^s	42	0,95
20	40	0,83
30	37	0,95
40	37	1,01
50	36	1,01

II. (1^m 28^s nach der vorigen Injection).

Vor der Injection	35	0,89 = 129 Millim. Hg.

0^m (6^s) Injection von 0,004 Grm. Ap. HCl.

0^m 10^s	33	0,82
20	33	0,88
30	32	0,98
40	34	0,95

III. (2^m nach der vorigen).

Vor der Injection	33	0,98 = 141 Millim. Hg.

0^m (5^s) Injection von 0,004 Grm. Ap. HCl.

0^m 10^s	34	0,95
20	34	0,92
30	35	0,97
40	34	0,96

IV. (6^m nach der vorigen).

Vor der Injection	35	1,03 = 149 Millim. Hg.

0^m $(6,5^s)$ Injection von 0,004 Grm. Ap. HCl.

0^m 10^s	35	1,03
20	*)	1,02
30	35	1,07
40	34	1.06

*) Die Feder schreibt nicht gut.

	Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
V. (15m nach der vorigen).			
Vor der Injection		38	1,07 = 155 Millim. Hg.
0m (10s) Injection vo 0,008 Grm. Ap. HCl.			
	0m 10s	37	0,96
	20	38	0,96
	30	36	1,06
VI. (1m 10s nach der vorigen).			
Vor der Injection		36	1,05 = 151 Millim. Hg.
0m (9s) Injection von 0,008 Grm. Ap. HCl.			
	0m 10s	36	0,96
	20	37	0,90
	30	36	0,99
VII. (1m 10s nach der vorigen).			
Vor der Injection		36	1,01 = 145 Millim. Hg.
0m (8s) Injection von 0,008 Grm. Ap. HCl.			
	0m 10s	36	0,87
	20	35	0,80
	30	37	0,89
	40	35	0,93
VIII. (20m nach der vorigen).			
Vor der Injection		38	0,85 = 123 Millim. Hg.
0m (14,5s) Injection von 0,008 Grm. Ap. HCl.			
	0m 10s	37	0,61
	20	39	0,58
	30	38	0,62
	40	37	0,65

1m 40s nach der vorigen Injection Durchschneidung des Vago-Sympathicus.

	Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
IX. (6m nach der Vagusdurchschneidung).			
Vor der Injection		39	0,71 = 102 Millim. Hg.
0m (12s) Injection von 0,008 Grm. Ap. HCl.			
	0m 10s	38	0,60
	20	37	0,51
	30	37	0,53
	40	37	0,54
	50	37	0,56
	60	36	0,58

	Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
X. (2^m 7^s nach der vorigen).			
Vor der Injection		37	0,62 = 89 Millim. Hg.
0^m (7^s) Injection von 0,004 Grm. Ap. HCl.			
	0^m 10^s	37	0,59
	20	36	0,54
	30	37	0,56
	40	37	0,6
	50	36	0,62
	60	37	6,65

Versuch XIII. Mittelgrosse Katze. Tracheotomie, nicht curarisirt, keine künstliche Respiration — Vago-Sympathici von vorneherein durchschnitten.

Vor der Injection		45	1 = 200 Millim. Hg.
I. 0^m (13,5^s) Injection von 0,020 Grm. Ap. HCl.			
	0^m 10^s	41	0,98
	20	40	0,92
	30	39	0,90
	45		1,03
II. (1^m 35^s nach der vorigen).			
Vor der Injection		37	0,90
0^m (16^s) Injection von 0,020 Grm. Ap. HCl.			
	0^m 10^s		0,90 resp. 0,94 d. h. in den ersten 5 Sec. 181 Mm., in den nächsten 5 Sec. 195 Mm.
	20		
	30	42	1,0
	30	40	1,02

Bemerkung. In den nächsten 20 Secunden nach der Injection schrieb die Feder nicht wegen Klemmung des Schwimmers. Es tritt zwar nach dieser Injection keine Erniedrigung des Druckes ein, statt dessen aber noch während der Injection eine Depression auf 149 Mm. = **0,74** in grossen Schwankungen.

III. (15^m nach der vorigen).			
Vor der Injection		34	0,67
0^m (8,5^s) Injection von 0,010 Grm. Ap. HCl			
	0^m 10^s	33	0,68
	20	33	0,65
	30	33	0,65
	40	34	0,64
	50	33	0,66

Nach 3 Minuten erhebt sich der Druck wieder auf 0,89.

Versuch XIV. Katze. Tracheotomie nicht curarisirt. Vagi zunächst erhalten.

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
Vor der Injection	42	1 = 126 Millim. Hg

I. 0^m (9^s) Injection von 0,010 Grm. Ap. HCl

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
$0^m\ 10^s$	32	0,84
20	37	0,90
30	34	1,04
40	34	1,04
50	35	1,07

$3^m\ 2^s$ nach der Inject. Durchschneidung beider Vagi allein.

II. (15^m nach der Vagusdurchschneidung).

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
Vor der Injection	37	1,03

0^m (11^s) Injection von 0,010 Grm. Ap. HCl

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
$0^m\ 10^s$	30	0,98
20	38	0,95
30	39	0,98
40	38	1,06

III. (55^s nach der vorigen).

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
Vor der Injection	38	1,06

0^m (5^s) Injection von 0,010 Grm. Ap. HCl

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
$0^m\ 10^s$		0,98
20	38	0,98
30	39	1,02
40	38	1,05

IV. ($13^m\ 5^s$ nach der vorigen).

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
Vor der Injection	41	1,23

0^m (10^s) Injection von 0,030 Grm. Ap. HCl

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
$0^m\ 10^s$	38	0,93
20	43	1,06
30	43	1,13
40	42	1,18

V. ($2^m\ 30^s$ nach der vorigen).

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
Vor der Injection	40	1,18

0^m ($10{,}5^s$) Injection von 0,030 Grm. Ap. HCl

Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
$0^m\ 10^s$	40	0,94
20	42	1,07
30	41	1,19
40	41	1,18

	Zeit.	Pulsfr. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.	
VI. ($1^m 24^s$ nach der vorigen).				
	Vor der Injection	40	1,18	
0^m (9^s) Injection von 3 CCm. Wasser.				
	$0^m 10^s$	40	1,12	
	20	40	1,18	
	30	41	1,19	
VII. (1^m nach der vorigen).				
	Vor der Injection	39	1,22	
0^m (7^s) Injection von 3 CCm. Wasser.				
	$0^m 10^s$	39	1,16	
	20	10	1,22	Auch weiterhin keine Druckänderung.

Bemerkung. 3 CCm. Wasser entsprachen der Flüssigkeitsmenge, in welcher 0,030 Grm. chlorwasserstoffsaures Apomorphin gelösst waren.

Versuch XV. Hund, kleiner Blendling. Tracheotomie, schwach curarisirt, künstliche Respiration, Vagi zunächst erhalten.

Zeit.	Pulsfrq. in 10 Sec.	Mittlerer Druck.
Vor d. Inj.	33	1 = 146 Millim. Hg.

I. 0^m ($3,5^s$) Injection von 0,001 Ap. HCl.

$0^m 10^s$	31	1,01
20	33	0,98

II. (40^s nach der vorigen.)

Vor d. Inj.	33	0,99.

0^m ($5,5^s$) Injection von 0,009 Ap. HCl.

$0^m 10^s$	22	0,95	resp. 0,81 d. h. in den ersten 5 Sec. Druck = 137 Mm., in den nächsten 5 Sec. plötzliches Sinken in grossen Schwankungen auf 101 Mm., mit einem niedrigsten Punkt v. 62 Mm. = 0,42.
20	23	1,03	
30	22	1,05	
40	19	1,08	
50	23	1,00	

III. ($2^m 40^s$ nach der vorigen.)

Vor d. Inj.	32	0,92.

0^m ($5,5^s$) Injection von 0,010 Ap. HCl.

$0^m 10^s$	23	0,87
20	25	0,87
30	27	0,95

1 20 nach d. Inj. Durchschn. beider Vago-Sympathici.

	Zeit.		Mittlerer Druck.	
IV.	Vor d. Inj.	35	0,99.	

0^m (7^s) Injection von 0,010 Ap. HCl.

$0^m\ 10^s$	31	1,02	Das Thier bewegt sich stark,
20	36	1,03	wobei bedeutende Druckerhö-
30	34	1,08	hung eintritt.

V. ($1^m\ 30^s$ nach der vorigen.)

Vor d. Inj.	35	0,88.

0^m (38^s) Injection von 0,030 Ap. HCl.

$0^m\ 10^s$	36	0,82
20	37	0,84
30	36	0,86

Versuch XVI. Hund, mittelgrosser Pudel. Schwach curarisirt; Tracheotomie; künstliche Respiration; hypodermatische Injection von Apomorphin.

Vor d. Inj. 1 = 146 Millim. Hg.

I. Injection von 0,010 Ap. HCl beendet.

$0^m\ 40^s$	1,08	In der Zwischenzeit bleibt d. Druck
50	0,97	unverändert.

II. (5^m nach der vorigen.)

Vor d. Inj. 0,93.

Injection von 0,010 Ap. HCl beendet.

$0^m\ 40^s$	0,97	
1 30	0,93	
2 —	0,93	Auch in der weitern Folge keine merkliche Veränderung d. Blutdrucks.

Bemerkung. Es war vorher genügend festgestellt worden, dass dieser Hund schon bei Dosen von 0,002 Ap. HCl regelmässig nach 3 Minuten brach. Da auch in den übrigen Versuchen das Verhalten des Blutdruckes vor Eintritt des Erbrechens beobachtet wurde, so kann diesen Versuch der Vorwurf zu kurzer Beobachtungs dauer nicht treffen.

In Versuch VII. und VIII. erwähnte ich, dass ich auch Puls-Curven mit Marey's Sphygmograph aufgenommen. Dieses

geschah bei mir selber und zwei anderen Individuen und zwar wurden vor dem Versuch eine Normalcurve und während der beginnenden Nausea ein paar Curven aufgenommen. Aus dem Vergleiche ergab sich nichts Bemerkenswerthes. Bei mir war gar kein Einfluss auf die Form der Curven erkennbar. Bei einem der andern Individuen zeigte sich, dass nach Application des Apomorphin die Wellen zweiten Grades seines polykroten Pulses etwas ausgesprochener waren; bei dem zweiten, dass der aufsteigende Schenkel der Hauptwellen sich nicht so steil erhob wie vorher. Da diese Veränderungen nur äusserst geringfügige waren, so unterlasse ich die graphische Wiedergabe der Curven.

Das Resumé dieser Versuche ergiebt nun:

1) für den Circulationsapparat. Nach der Injection bewegt sich die Zahl der Pulse in sehr geringen und durchaus unregelmässigen Schwankungen, um einige Zeit vor dem Brechen um etwas vermehrt zu werden. Diese Beschleunigung fällt beim Menschen, wo solches controlirt werden kann, ziemlich genau mit dem Eintritt der Nausea zusammen; es tritt darnach noch eine geringe Schwankung der Pulszahlen ein, wobei die Frequenz aber immer über die normale erhöht bleibt. Kurz vor dem Brechen tritt alsdann noch eine weitere Beschleunigung ein, wobei die Zahl der Pulse um $1/3$ der normalen Schläge oder etwas darüber vermehrt wird. Bei nicht brechenerregenden Dosen fällt eine fast ebenso starke Hauptbeschleunigung mit dem stärksten Anfall von Nausea zusammen. Nach dem ersten Brechen tritt wieder eine mehr weniger merkliche Verlangsamung zwischen den einzelnen folgenden Brechacten und Wiederbeschleunigung kurz vor jedesmaligem Brechen ein. Nach dem gänzlichen Aufhören des Brechens sinkt die Frequenz um einiges merklich unter die Norm und steigt wieder allmälig zur ursprünglichen Höhe an. Die Zeit, in welcher dieses geschieht, ist variabel; im Durchschnitt beträgt sie $1/2$ bis 1 Stunde. Mit der Beschleunigung des Pulses kurz vor dem Brechen geht eine

merkliche Kleinheit desselben einher. Im Depressionsstadium, wie es dem Brechen folgt, ist die Verlangsamung von einer weit bedeutenderen Kleinheit und Weichheit des Pulses begleitet. Beim Hunde verhält sich die Zahl der Herzcontractionen im wesentlichen ganz ebenso, nur dass hier die stärkste Beschleunigung mit einer ausserordentlichen Präcision den Eintritt des Brechens ankündigt, welcher dann sicher nach 1 bis höchstens 2 Secunden folgt. Da ich bei diesen Thieren die Herzcontractionen mit dem Stethoscop beobachtete, so zeigte sich, dass die Herztöne während der Zeit des Brechens meist leiser waren, noch weit leiser waren sie ausnahmslos während des darauf folgenden Stadiums. Das Wiederansteigen von der niedrigsten Zahl in diesem Stadium und der völlige Ausgleich bis zur Norm findet hier weit langsamer statt, als beim Menschen, manchmal erst im Laufe von 3 bis 4 Stunden, sogar etwas darüber. Dabei sind aber die Thiere gleich nach dem Aufhören des Brechens völlig munter, fressen mit Appetit etc., wie bereits geschildert worden. Wo bei Thieren kein Erbrechen eintrat, wie das in den Blutdrucksversuchen der Fall war, fehlte die Pulsbeschleunigung ganz und gar, hier zeigte sich im Allgemeinen eine geringe Neigung zum Sinken, die in einem gewissen Zusammenhange mit der Erniedrigung des Blutdruckes stand, — so dass jenes dieser um etwas nachfolgte. Ich finde, dass das Verhalten des Pulses nach Einführung von Apomorphin im wesentlichen durchaus dem entspricht, was Ackermann*) von der Einwirkung des Tartar. stibiat. und der Ipecacuanha auf den Puls mittheilt. Es kann daher dem Apomorphin auf diesem Gebiet keine specifische Wirkung zuerkannt werden.

Im Verlaufe des Versuchs XII ergab sich, dass nach jeder Injection sehr rasch, in den nächsten 10 bis 15 Secunden, eine

*) Th. Ackermann. Beobachtungen über einige physiologische Wirkungen der wichtigsten Emetica. Rostock, 1856, pag. 24 (von mir die wörtlichen Citate in Schuchardt's Arzneimittellehre benutzt worden).

wenn auch nur geringe Erniedrigung des Blutdruckes eintrat, die aber ebenso rasch wieder verging, um einer Erhebung bis zur Norm oder darüber hinaus Platz zu machen. Da bei dem Apomorphin als Brechmittel an eine anderweitige Einwirkung auf den Vagus gedacht werden musste, so lag es nahe auch in Rücksicht auf den Blutdruck das Verhalten des Vagus zu prüfen. Es wurde daher sogleich der Vago-Sympathicus durchschnitten. Das Ergebniss der Durchschneidung war, dass der Blutdruck in Folge der Trennung der Nerven von 0,65 des ursprünglichen Druckes nur auf 0,71 gestiegen war. Weitere Injectionen waren von ganz derselben Druckerniedrigung begleitet, wie bei intacten Nerven. Da die auffallend geringe Druckerhöhung nach der Vagusdurchschneidung bezogen werden konnte sowol auf eine vielleicht noch fortwirkende Reizung des Nerven durch den Schnitt (es war zwar die Wiedererhöhung nach der dem Schnitte sogleich folgenden Erniedrigung zuvor abgewartet worden) als auch auf eine druckerniedrigende Nachwirkung des Apomorphins — so wurde beschlossen, weitere Versuche auch so anzustellen, dass die Vagi von vorneherein durchschnitten wurden. Um die Constanz der Erscheinung zu eruiren, wurden die weiter aufgeführten Versuche vorgenommen. Aus denselben resultirt: dass die Erniedrigung des Blutdruckes constant der Injection von Apomorphin folgt, gleichviel, ob die Vagi intact oder durchschnitten sind, dass die Depressionen sehr rasch, oft schon während der Injection auftreten und ebenso rasch wieder verschwinden und dass dieselben nur geringe sind. Eine dauernde Herabsetzung des ursprünglichen normalen Druckes liess sich nicht nachweisen.

Diese Umstände bei der Blutdruckerniedrigung veranlassten mich anzunehmen, dass möglicherweise nicht das Apomorphin als solches, sondern die Lösung desselben als fremder Körper von saurer Reaction und anderer als Bluttemperatur, die Herzwände plötzlich berührend die Depression verursache. Ich injicirte daher gleiche Quantitäten Wasser und erhielt eben-

falls sofortige, wenn auch um ein weniges geringere Druckerniedrigung. Wenn nun auch das Wasser eine keineswegs indifferente Flüssigkeit in Bezug auf die thierischen Gewebe ist, so trat doch die druckerniedrigende Wirkung so rasch ein, dass an die hauptsächlichste, die Diffusionswirkung des Wassers wenigstens nicht wohl gedacht werden kann. Also eine völlig neutrale, keine specifisch chemisch wirkenden Bestandtheile enthaltende Flüssigkeit hatte denselben Erfolg, wie die Apomorphinlösung. Ich machte sodann hypodermatische Injectionen von Apomorphinlösung (cf. Versuch XVI) — die Druckerniedrigung blieb aus. Es kann daher dem Apomorphin als solchem kein Einfluss auf den Blutdruck zuerkannt werden.

2) Die Respiration. Im Allgemeinen verhalten sich Rhythmus und Intensität unverändert bis zum Eintritt der Pulsbeschleunigung; alsdann beginnt eine Beschleunigung und zugleich Unregelmässigkeit der Athemzüge, ohne dass jedoch Puls- und Respirationsbeschleunigung genau coincidirten. Kurz vor jedem Brechacte nimmt die Beschleunigung und Unregelmässigkeit noch mehr oder weniger zu, zugleich wechseln ein paar tiefe Inspirationen mit einzelnen ganz oberflächlichen, kaum controlirbaren Athemzügen ab. Während des fortbestehenden Ekels hält auch die Beschleunigung an, um kurz vor jedem Brechacte noch um Einiges zuzunehmen. Nach dem Aufhören des Brechens nimmt die Zahl der Athemzüge wieder ab und sinkt beim Menschen bald annähernd oder ganz auf die ursprüngliche Zahl oder wohl auch unter diese: Beim Hunde fand ich immer eine länger anhaltende Verminderung, merklich unter die normale Frequenz, mitunter eine Erniedrigung um die Hälfte (cf. Vers. V). Worauf diese auffällige Verlangsamung und gleichzeitig geringe Intensität der Athembewegungen zu beziehen sei, ist nicht wohl zu eruiren, so lange noch die Regulation der Respirationsthätigkeit so wenig aufgeklärt ist. Ich erinnere nur an die Bereicherung der neuern Physiologie um die regulatorischen Athmungsnerven durch Rosenthal, Pflüger, Hering etc.

Auch in Bezug auf die Respiration stimmen die Erscheinungen nach der Application des Apomorphins mit denjenigen überein, die nach Ackermann (l. c.) der Tart. stibiat. und die Ipecacuanha bedingen.

3) Die Körpertemperatur. Die Temperaturschwankungen bewegen sich in sehr engen Grenzen, zwischen 0,1 und 0,5° C.; nur in einem Falle trat eine Erniedrigung von 2,9° ein. Bis zum Eintritt des Depressionsstadiums nach dem Aufhören des Brechens haben diese Schwankungen durchaus keinen bestimmten Character. Ebenso oft tritt Erhöhung wie Erniedrigung der Temperatur, wie auch gar keine Aenderung ein. Beim Hunde zeigte sich — die übrigen hier nicht communicirten Beobachtungsfälle mitgerechnet — eine vorwiegende Neigung zum Steigen, besonders dann, wenn der Brechact mit heftigeren Muskelanstrengungen einherging. Auf diesen Umstand wird denn wol auch diese Steigerung überhaupt bezogen werden müssen. Hierzu kommt noch, dass bei Hunden die Temperatur ohnehin eine sehr bewegliche ist. Beim Menschen, wo die Muskelanstrengungen nicht so bedeutende waren, zeigte sich der Einfluss des Brechactes auch viel weniger. In dem Stadium, welches dem Aufhören des Erbrechens folgt, sank die Temperatur in allen Fällen ohne Ausnahme; in den hier angeführten um 0,1 bis 0,8°, in einem Falle (Vers. IX) um 2,8° unter die ursprüngliche Höhe. Die Erniedrigung gleicht sich nur allmälig wieder aus und überdauert den scheinbaren Wiedereintritt vollkommener Euphorie bei Hunden und die sichere Wiederkehr völligen Wohlbefindens beim Menschen um eine, selbst mehrere Stunden. Vermehrte Strahlung konnte nicht die Ursache dieser Temperaturerniedrigung sein. Zwar sind beim Menschen die Blutgefässe der Haut überfüllt, aber nur an der Gesichtshaut; ein vermehrtes Wärmegefühl der übrigen Körperoberfläche habe ich nicht empfunden, ebenso wenig meine Untersuchungsobjecte. Bei einem Kaninchen wurden ein paar hypodermatische Injectionen gemacht, um zu erfahren, ob das Apomorphin einen Einfluss auf das vasomotorische Centrum habe, aber die Ohr-

gefässe zeigten sich keineswegs überfüllt. Zwar fand bei einem Mann (Vers. X) Ausbruch sehr reichlichen Schweisses statt, aber gerade in diesem Falle war die Temperaturerniedrigung eine geringe. Es muss also wol verminderte Wärmeproduction die Ursache sein. Interessant ist in dieser Beziehung der Versuch IX. Hier findet innerhalb weniger als 10 Minuten trotz viermaligen Erbrechens eine plötzliche Erniedrigung von 36,3° auf 35,8° und ein rasches weiteres Sinken auf 33,4° statt. Es dürfte hier vielleicht an einen Einfluss auf das Naunyn-Quincke'sche nervöse Hemmungscentrum für die Temperatur gedacht werden[1]. Bei der Revision von bekannten Temperaturmessungen bei andern Emeticis fand ich solche nur für den Tart. stib. und die Ipecacuanha. Ackermann (l. c.) findet bei beiden keine von dem normalen Verhalten abweichende Temperaturveränderung. Dumeril, Demarquay und Lecointe[2]) geben beim Tart. emetic. eine Steigerung im Venenblut, eine Erhebung sowol wie auch Erniedrigung im Magen an. Bei der Ipecacuanha sollen nach ihnen nicht brechenerregende Dosen eine geringe Temperaturerniedrigung; grössere wirksame Dosen dagegen eine oft lange anhaltende Steigerung von 1—2,2° hervorrufen.

4) Der Einfluss des Apomorphin auf den Verdauungs-Kanal. Auf denselben übt das Apomorphin keine andere Wirkung als die brechenerregende. So oft ich Gelegenheit hatte oder nahm Sectionen zu machen, niemals fand ich irgend eine pathologisch-anatomische Veränderung an irgend einem Theile des Verdauungsrohrs — gleichviel, ob die Thiere bald nach einmaliger oder öfterer Application des Mittels während mehrerer Tage getödtet waren. Einen Einfluss auf die Defäcation beobachtete ich niemals; zu Diarrhoeen, wie

---

1) B. Naunyn und H. Quincke. Ueber den Einfluss des Centralnervensystems auf die Wärmebildung im Organismus. Reichert-Dubois' Archiv 1869.

2) Gaz. des hôpit. 1851. p. 183.

sie nach Anwendung des Emetins sehr häufig auftreten, sah ich nicht einmal eine Neigung. Auch auf die Verdauungsverrichtungen hat das Apomorphin keinen merklichen Einfluss. Nach Anwendung kleiner, mittlerer und sehr grosser Dosen; nach einmaliger, mehrmaliger, Wochen hindurch täglich wiederholter Application waren der Appetit der Thiere, die Excretionsthätigkeit, das sichtbare körperliche Wohlbehagen, der Ernährungszustand im Allgemeinen immer unverändert.

Die brechenerregende Wirkung des Apomorphin. Wir haben bisher über kein einziges Brechmittel zu verfügen gehabt, welches subcutan mit sicherem Erfolge applicirt werden kann. An eine derartige Anwendung der metallischen Emetica kann einerseits wegen der grossen Dosen bei den meisten und andrerseits wegen der üblen localen Einwirkung aller an der Applicationsstelle nicht wol gedacht werden. Man hat auch ausser mit dem Tart. stib. keine derartigen Versuche angestellt. Nur dieses letztere versuchte Eulenburg[1]) einige Male an Hunden. Er fand Unzuverlässigkeit der Wirkung, unregelmässige Eintrittszeit derselben; in einem Falle Tod des Thieres nach 4 Gran. Ellinger[2]) soll nach Injection von $^1/_2$ Gran beim Menschen in 2 Fällen prompte physiologische Wirkung beobachtet haben; zugleich aber eine eiternde Phlegmone des Armes mit Lymphangitis, die sich bis zur Achselhöhle hinauf erstreckte. Von den organischen Stoffen stünde zwar das Emetin zu Gebote, aber die Untersuchungen über die subcutane Application desselben sind bis jetzt durchaus ungenügende. Eulenburg (l. c.) wandte das Emetinum purum bei einem Kinde mit Bronchitis capillaris aber ohne Erfolg an; Husemann[3]) ebenfalls resultatlos in einem Falle von Kohlen-

1) A. Eulenburg. Ueber die hypoderm. Inject. etc. p. 184.

2) Eulenburg l. c. p. 185.

3) A. und Th. Husemann. Die Pflanzenstoffe in chem., physiol. etc. Hinsicht. 1870. p. 374.

lenoxydvergiftung. Schuchardt[1]) wandte das Emetinum impurum s. coloratum bei Kaninchen an. Die unter der Applicationsstelle liegenden Muskeln waren in weitem Umfange degenerirt, dunkel gefärbt und stark mit Blut überfüllt; im unterliegenden Zellgewebe fanden sich bedeutende seröse sanguinolente Infiltrationen, welche sich namentlich längs der Venenstämme bis in die Abdominalhöhle hinzogen. Ich habe drei mal ein allerdings schon gelbbräunlich gewordenes Präparat von Emetinum purum bei Katzen angewandt, in Gaben von 0,024 — 0,030 Grm. Es trat Erbrechen nach 45, 35, 30 Minuten ein. Bis kurz vor dem Brechen verhielten sich die Thiere ziemlich ruhig, verriethen kein Unbehagen; die Erholung trat im Laufe etwa einer Stunde ein. In 2 Fällen waren Durchfälle vorhanden, die noch den Tag darauf anhielten; dabei trübseliges Aussehen der Thiere und gänzlicher Appetitmangel. In einem Falle war die Applicationsstelle etwas geschwollen und bei Berührung recht empfindlich. Es trat aber im Laufe von ein paar Tagen Vertheilung der Phlegmone ein.

Das Apomorphin nun ist ein solches, hypodermatisch applicirt, sicher wirkendes Mittel. Die Einschränkung der letzteren Behauptung, die ich sogleich hinzufügen muss, bezieht sich nur auf die Technik der Darstellung desselben. Ich fand nämlich, dass nicht alle meiner Präparate in denselben Dosen beim Menschen wirkten, obgleich sie dieses bei Hunden in immer gleichen minimalen Dosen thaten. Dieselben weniger wirksamen Präparate thaten aber ihre Schuldigkeit in erhöhten Gaben und ich fand, dass sich die geringere Wirksamkeit besonders dann zeigte, wenn die Darstellung von einer reichlicheren Zersetzung begleitet war. Eine verbesserte Methode der Reindarstellung muss also die genannte Einschränkung beseitigen — der Wirksamkeit des Mittels an und für sich gilt sie nicht. Welcher

1) Schuchardt. Handbuch d. allgem. u. spec. Arzneimittellehre. 1858. p. 586.

ausserordentliche Werth des Apomorphin hierauf beruht, braucht nicht des nähern erörtert zu werden. Ueberall, wo die Einführung eines Emeticum's in den Magen oder direct in das Blut (beim Menschen kann ja ohnehin von letzterer nicht die Rede sein) nicht thunlich ist, überall, wo sonstige Nebenwirkungen eines Brechmittels vermieden werden sollen -- ist die Anwendung des Apomorphin's bislang allein am Platze.

Zum Behuf der Feststellung der Minimal- und Maximaldose wurden sehr zahlreiche Versuche an Hunden und Katzen angestellt. Mit dem Menschen hatte ich es schon schwieriger. Abgesehen von der natürlichen Schen gerade vor dem Experimentiren mit einem Brechmittel stehen in einer Universitätsstadt die experimentirenden Mediciner beim Publicum in dem Rufe gegen den Menschen nicht rücksichtsvoller zu sein als gegen den zum Heil der Wissenschaft gepeinigten Batrachos. Die Zahl meiner Miethlinge war daher keine sehr grosse. Aus allen diesen Versuchen ergab sich nun, dass hypodermatisch die Minimaldose für Katzen etwa 20 Milligr. ist, für Hunde 1 Milligr. (ganz sicher 2 Milligr., in einigen Fällen sogar ½ Milligr.), für den Menschen mit der erwähnten Einschränkung 6—7 Milligr. Es scheint, dass individuelle Verschiedenheiten in dieser Beziehung bestehen; einige Katzen brachen auch nach 5—8 Milligr.; ich selber brach nur unvollkommen nach einer Dose, welche bei einem andern Individuum ihre befriedigende Wirkung äusserte. Eine Maximaldose habe ich beim Hunde und der Katze überhaupt nicht feststellen können. Ich gab den Thieren das 80 — 100 fache einer wirksamen Dose ohne etwas anderes als eine ausgesprochene Wirkung auf das Centralnervensystem, heftigeres und häufigeres Erbrechen zu erzielen. Hiernach lag es nicht in meinem Interesse noch weiter grosse Mengen des Mittels hierauf zu verwenden — ich wünschte eben hauptsächlich in Rücksicht auf den Menschen zu erfahren, ob bedeutend grössere als gerade brechenerregende Dosen unter Umständen gefahrlos angewandt werden dürfen. Nach solchen

Erfahrungen bei Thieren wagte ich denn auch beim Menschen bis zu 45 Milligr. von einem Präparate, welches in Dosen von 15 Milligr. brechenerregend wirkte — ohne einen wesentlich andern Erfolg zu beobachten. Bei der Einführung in den Magen zeigte sich, dass hierbei bedeutend grössere Dosen erforderlich sind; bei einer Katze riefen 80 und 120 Milligr. nur deutliche Nausea hervor; bei einem Pudel, der nach 1 Millig. regelmässig brach, erzeugten 20 Milligr. nur flüchtige Nausea. Einem Manne von 49 Jahren wurden 60 Milligr. eines beim Hunde in Dosen von 1 Milligr. hypodermatisch wirkenden Präparates eingeführt, nach ¼ Stunde trat nur Pulsbeschleunigung von 60 auf 68 in der Minute und flüchtige Nausea ein; Tages darauf bei demselben Manne folgten auf 100 Milligr. nach 15 Minuten Beschleunigung des Pulses auf 100 Schläge in der Minute, deutliche Nausea und die sonstigen Begleiterscheinungen, aber kein Erbrechen. Nach einer Stunde war in einer Trinkstube dem Genusse von einigem Alcohol eine beträchtliche Nachwirkung gefolgt. Dass bei der Einführung des Apomorphin in den Magen verhältnissmässig so grosse Mengen erforderlich sind, hat übrigens nichts auffallendes, wenn man bedenkt, wie gering die eingeführten Mengen an und für sich waren, 100 Milligr. = 1½ Gran; dass das Mittel in sehr diluirter Form auf die ausgedehnte Magenfläche gelangte, auf welcher überdies häufig nicht unbeträchtliche Hindernisse der Resorption bestehen. Dass unter gewissen die Resorption begünstigenden Umständen auch so geringe Dosen wie die von Matthiesen angegebene, ¼ Gran (engl.) =15 Milligr., wirken, kann nicht befremden.

Was die einzelnen dem Brechen vorhergehenden, dasselbe begleitenden und ihm folgenden Erscheinungen betrifft, so sind dieselben schon Eingangs dieses Abschnittns geschildert worden. Ich erlaube mir nur einen zusammenfassenden Rückblick auf dieselben zu werfen. Von den 3 deutlich erkennbaren Stadien unterscheiden sich das Vorläuferstadium und das des Brechens nicht wesentlich von denselben Stadien, wie sie auch

andern Emeticis zukommen und von Ackermann namentlich genauer untersucht worden sind. Das letzte Stadium, welches ich wegen des Verhaltens der Circulation, Respiration und Temperatur das der Depression, nennen möchte wenn nicht nach sehr grossen Gaben bei Hunden das Centralorgan Erscheinungen böte, die als Irritation aufgefasst werden müssen, ist bei den andern Emeticis nicht hinreichend genau und lange genug untersucht worden, um mir ein Urtheil darüber zu gestatten, ob hier specifische Wirkungen des Apomorphins sich äussern. Ausgedehnte vergleichende Untersuchungen hierüber hätten die Grenzen meiner Arbeit weit überschritten.

Obgleich es, wie eben erwähnt, nicht in meinem Plane lag Untersuchungen über das Erhrechen im allgemeinem anzustellen, so kann ich es doch nicht unterlassen ein paar dahinzielende Versuche und Beobachtungen mitzutheilen. Seitdem Bayle und Chirac ihre ersten Versuche über das Erbrechen angestellt haben, sind beinahe zwei Jahrhunderte verflossen und trotz der unzähligèn Experimente sind wir bekanntlich noch weit entfernt von einer befriedigenden Erklärung aller beim Brechen concurrirenden Vorgänge. Bis in die neueste Zeit hat sich bei den angestellten Versuchen immer Alles um den Mechanismus, speciell die Betheiligung des Magens dabei gedreht[1]). Die Perioden dieser Untersuchungen werden bezeichnet durch den Magendieschen Ersatz des Magens durch eine Harnblase; die Behauptung Budge's von der Wesentlichkeit gewisser „Pylorusstösse“; die manometrischen Untersuchungen Rühle's über den Druck, der den Widerstand der Cardia überwindet; endlich Schiff's Behauptung einer activen Muskelerweiterung der Cardia. Ueber die Bedeutung des Vagus beim Bre-

1) Die meisten Literaturangaben findet man: bei P. P. Lund. Phys. Result. d. Vivisectionen neuerer Zeit 1825; H. Rühle. Der Antheil des Magens beim Mechanismus des Erbrechens etc. in Traube's Beiträgen zur experiment. Path. und Physiol. 1846; M. Schiff. Leçon sur la physiol. de la digest. 1867. T. 2-me.

chen nach Einführung von Emeticis (es wird abgesehen von den Beobachtungen des spontanen „Erbrechens“ nach Vagusdurchschneidung) sind im ganzen wenig Untersuchungen angestellt worden; speciel der Einfluss der Durchschneidung genauer nur von Schiff (l. c.) beobachtet worden. Gerade in Bezug auf derartige Experimente scheint mir das Apomorphin wegen der Abwesenheit merklicher Nebenwirkungen, der Möglichkeit es subcutan zu appliciren und der Raschheit seiner Wirkung empfehlenswerth zu sein; letzteres besonders in Rücksicht auf Täuschungen durch die bekannten spontanen Regurgitationen von Speichel aus dem Oesophagus nach Vagusdurchschneidung. Ich machte daher, da ein Beitrag zu der geringen Zahl solcher Vagusdurchschneidungen immerhin wünschenswerth ist, einige derartige Vivisectionen. Ich führte dieselben aus an 3 Katzen, 2 erwachsenen und 3 vierwöchentlichen Hunden. Die Thiere wurden tracheotomirt, mit Einführung einer Kanüle; nach der Vagusdurchschneidung wurde die Wunde rund um die Canüle vernäht und die Thiere für 15—30 Minuten sich selbst überlassen. Darauf wurden dieselben nach hypodermatischer Injection von mittleren Dosen Apomorphin in einen Käfig gethan oder im Zimmer freigelassen. Die Thiere litten alle ganz ausserordentlich, namentlich die jungen Hunde. Diese schleppten sich mühsam auf der Diele hin und her, liessen die hintern Extremitäten wie gelähmt nachschleifen, warfen sich unaufhörlich von einer Seite auf die andere.

Die erwachsenen Hunde verhielten sich ruhiger, auch die Katzen, obgleich man ihnen das überaus Qualvolle ihres Zustandes deutlich ansah. Was nun das Erbrechen betrifft, so trat dasselbe bei den Katzen und erwachsenen Hunden überhaupt nicht ein; bei ersteren zeigten sich nur wenige kräftige Würgbewegungen, die bald nachliessen; ebenso bei einem der Hunde; bei den andern waren dieselben ziemlich heftige, ohne dass es jedoch zum eigentlichen Erbrechen kam, nur einmal erschien beim Oeffnen des Maules schaumiger Schleim, der

verschluckt wurde. Bei den jungen Hunden traten sehr heftige Vomituritionen auf, die bei dem einen gänzlich fruchtlos blieben; bei einem ziemlich viel Schleim producirten; bei dem dritten zu dreien Malen Mageninhalt (geronnene Milch) plötzlich hervorschleuderten, nachdem mehrere fruchtlose Versuche von dem Thierchen gemacht waren. Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass die Durchschneidung des Vagus das Erbrechen nicht ausnahmslos verhindert, jedenfalls aber dasselbe modificirt. Nachdem ich einige der Versuche angestellt hatte, ging mir eine Brochüre zu, in welcher von anderer Seite über derartige Vagusdurchschneidungen Mittheilung gemacht wird [1]. Es werden 7 Experimente aufgeführt. Davon gehen 2 an Kaninchen angestellte als werthlos ab; 2 Hunde sterben nach 30 und 15 Minuten (nach Anwendung von Veratrin; bleiben 3 ungenau beschriebene Fälle nach, in welchen kein Erbrechen vor dem Tode eintrat (nach „1/5 grain sulphate of veratria; 1/2 grain sulphate of veratroidia & grain j antimonii et potassae tartras hypodermically“). Merkwürdigerweise bezieht Wood das Ausbleiben des Erbrechens auf Sistiren der Secretion des Magenschleims. Bei der Section zeigte sich, dass alle meine Versuchsthiere Mageninhalt zum Brechen vorräthig hatten, auch fehlte es nicht an Magenschleim. Zwei eigenthümliche Befunde kamen dabei zum Vorschein. Bei demjenigen der kleinen Hunde, der gar nicht gebrochen hatte, fand ich eine vollständige Invagination des Fundus ventriculi bis fast zum Diaphragma hinauf und gleichzeitig mehrere Milchklumpen im untern Theile des Oesophagus. Dieses beweist einerseits, dass kräftige Contractionen des Magens stattgefunden hatten und andrerseits, dass dem Oesophagus wol eine grössere Bedeutung beim Brechacte zugeschrieben werden muss als bisher geschehen. Für letztere

---

1) On the influence of section of the cervical pneumogastrics upon the action of emetics and cathartics — by Horatio E. Wood, Profess. of botany in the university of Pennsylvania (extracted from the Americ. Journ. of the Medic. Scien. f. July, 1870).

Annahme spricht auch der folgende Befund. Bei der Section desjenigen erwachsenen Hundes, welcher ebenfalls gar nicht gebrochen hatte, trennte ich den Oesophagus dicht unterhalb des Diaphragma und war erstaunt eine bedeutende Menge gallig gefärbter Flüssigkeit aus demselben sich ergiessen zu sehen. Bei Besichtigung des Oesophagus zeigte sich, dass die Schleimhaut desselben bis zur Höhe des Kehlkopfes hinauf gallig gefärbt war; an dieser Stelle war der Oesophagus fest verschlossen; ebenso fand ich die Cardia verschlossen. Aus letzterem geht hervor, dass die Flüssigkeit nicht erst nach dem Tode bei der horizontalen Lage des Cadavers etwa hineingeflossen sein konnte. Es sind zwar Untersuchungen über das Verhalten des Oesophagus in nicht ganz geringer Zahl angestellt worden von: Legallois, Béclard, Budge, Rühle, Patry [1]), ohne aber zu einer bestimmten Ansicht über einen wesentlichen Einfluss auf das Zustandekommen des Brechactes zu führen. Erneute Untersuchungen wären daher sehr wünschenswerth.

5) Der Einfluss des Apomorphins auf die Secretionen. Ich habe eine reichliche Absonderung dünnflüssigen Speichels nur ein paar Mal bei Katzen beobachtet und zwar in Fällen protrahirter Nausea. Die reichlichere Ansammlung von Speichel und Mundschleim beim Menschen war nicht bedeutender als sonst bei irgend einem Ekelanfalle. — Die Absonderung des Harns beobachtete ich zunächst eine Woche hindurch, um zu sehen, ob ich irgend einen Anhaltspunkt zu weiteren Untersugen finden würde. Täglich erhielt ein Hund subcutan eine brechenerregende Dose Apomorphin, der Harn wurde täglich auf etwaigen Gehalt an Zucker oder Eiweiss, specifisches Gewicht und abgesonderte Menge untersucht. Zucker und Eiweiss fand ich niemals; das specifische Gewicht und die abgesonderte Menge bewegten sich in höchst geringen Schwankungen, wie solche normal noch viel grösser sein können.

---

1) cf. Lund, Rühle, Schiff (ll. cc).

6) Einfluss des Apomorphins auf das Gehirn und Rückenmark. Ueber Differenzen zwischen den Einwirkungen des Apomorphins und anderer Emetica auf diese Centra beim Brechacte als solchem lässt sich nichts ermitteln. Wir kennen bisher nicht einmal alle Nerven, die beim Zustandekommen des Brechens engagirt sind, geschweige denn das Coordinationscentrum für die Brechbewegungen. Alle etwaigen specifischen Einflüsse des Apomorphins hierbei bleiben also völlig in Dunkel gehüllt. Was ich als specifische Wirkungen des Apomorphins beobachtet habe, wären: die gestörte Perception der Gesichtseindrücke, die eigenthümlichen Bewegungsstörungen beim Hunde nach grossen Dosen und die beim Menschen öfter auftretende tiefe psychische und physische Depression. Um die Ursachen der beiden ersteren Erscheinungen reell zu localisiren, hätten wir nach Flourens, Luys, Magendie, Schiff wenigstens Anhaltspunkte — für die letztere auch nicht einmal diese. In Bezug auf sie ist aber von nicht geringem Interesse das rasche spurlose Verschwinden einer mit solcher Schnelligkeit und Energie auftretenden Einwirkung, wie auch die gänzliche Abwesenheit nachhaltiger Begleiterscheinungen überhaupt bei dem Brechen nach Apomorphin von Interesse ist.



THESEN.

---

1. Das Apomorphin ist das vorzüglichste Emeticum.
2. Schiff's Beweis für seine Annahme einer activen Erweiterung der Cardia beim Erbrechen ist eine petitio principii.
3. Lewin's hypodermatische Sublimatinjectionen sind eine unnütze Neuerung.
4. Der Nervus vagus ist wahrscheinlich ein Hemmungsnerv in Bezug auf den Verschluss der Cardia.
5. Das Chinin ist kein Antipyreticum.
6. Zur richtigen Beurtheilung der Körpertemperatur und gewisser cerebraler Symptome in fieberhaften Krankheiten sind genaue Bestimmungen der Harnstoff-Excretion während der Reconvalescenz erforderlich.
7. Der sogenannte practische Tact des Arztes ist nichts anderes als das Stehenbleiben seiner Erfahrung bei der blossen Intuition.
8. Arbeitstheilung ist auch für die Medicin ein unabweisbares Gebot der Zeit.
9. Was Deinem Geist Natur nicht offenbaren mag,
   Das zwingst Du ihr noch ab mit Hebeln u. mit Schrauben.
